

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Dissertação de Mestrado

Avaliação dos Fatores Clínicos, Hormonais e Radiológicos da
Progressão do Incidentaloma Adrenal

Alex Pospich Cioffi

Porto Alegre, 2014

Avaliação dos Fatores Clínicos, Hormonais e Radiológicos da
Progressão do Incidentaloma Adrenal

Aluno: Alex Pospich Cioffi

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski

Porto Alegre, 2014

CIP - Catalogação na Publicação

Pospich Cioffi, Alex

Avaliação dos Fatores Clínicos, Hormonais e
Radiológicos da Progressão do Incidentaloma Adrenal /
Alex Pospich Cioffi. -- 2014.
118 f.

Orientador: Mauro Antônio Czepielewski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Neoplasias do Córtex Adrenal. 2. Neoplasias das
Glândulas Suprarrenais. 3. Glândulas Suprarrenais. I.
Czepielewski, Mauro Antônio, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Dr. Mauro Antônio Czepielewski, meu orientador, pelos ensinamentos diários ao longo destes últimos 6 anos. Pelo grande professor que foi e é para mim, sempre mostrando qual melhor caminho seguir. Um exemplo de médico e professor a ser seguido, sempre muito ético e comprometido com a profissão médica e com todos pacientes.
- A toda minha família: minha esposa Ana, meus pais Flávio Augusto e Carolina, minha avó paterna Maria e meus 3 irmãos (Chandra, Flávio e Guilherme) pela convivência, companheirismo e apoio durante todos estes anos de muito estudo e dedicação e que, por muitas vezes, não pude corresponder devido aos muitos compromissos assumidos.
- Aos meus grandes amigos: tenho a sorte e felicidade de ter muitos amigos verdadeiros e que estão sempre comigo. Às vezes não conseguimos conviver o quanto gostaríamos devido ao nosso dia a dia cheio de compromissos, mas sempre que podemos, nos reunimos para grandes momentos de conversas e alegrias.
- As professoras da Unidade de Bioestatística do GPPG da Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Vânia Naomi Hirakata e Luciana Neves Nunes, pelo auxílio fundamental em toda análise estatística desta Dissertação de Mestrado.
- A professora Dr^a Ticiane da Costa Rodrigues, pelo auxílio nos detalhes finais e muito importantes da análise estatística final.

SUMÁRIO

Agradecimentos	4
Formato da Dissertação de Mestrado	8
Lista de Abreviaturas	9
Lista de Tabelas	11
Lista de Figuras	13
Capítulo I	
ARTIGO DE REVISÃO	
Avaliação e Manejo do Incidentaloma Adrenal	
Título	14
Resumo	15
1. Introdução	16
2. Metodologia	17
3. Definição	18
4. Prevalência	18
5. Etiologia	19
6. Avaliação para Malignidade	20
7. Avaliação para Secreção Hormonal	27
7.1. Avaliação para Síndrome de Cushing Subclínica	28
7.2. Avaliação para Feocromocitoma	30

7.3. Avaliação para Hiperaldosteronismo Primário	31
7.4. Avaliação para Hiperandrogenismo	32
7.5. Avaliação para Insuficiência Adrenal	32
8. Tratamento	33
9. Seguimento	35
10. Referências Bibliográficas	37
Tabela	46

Capítulo II

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Progressão Clínica, Hormonal e Radiológica do Incidentaloma Adrenal Benigno e Não Funcionante

Título	47
Resumo	49
Introdução	51
Pacientes e Métodos	53
Resultados	63
Discussão	67
Conclusões	72
Referências Bibliográficas	75
Tabelas	78
Figuras	84

Capítulo II**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS****Clinical, Hormonal and Radiologic Progression of Benign and Nonfunctional Adrenal Incidentaloma**

Title	88
Abstract	90
Introduction	92
Patients and Methods	94
Results	103
Discussion	106
Conclusions	110
References	112
Tables	115
Figures	121

FORMATO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Esta dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de um artigo de revisão e um artigo original, apresentado em português e inglês, a ser submetido para publicação em periódicos Qualis A Internacional na Classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

LISTA DE ABREVIATURAS

Em português

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

ARP: Atividade de Renina Plasmática

A1c: Hemoglobina Glicada

CAC: Carcinoma Adrenocortical

CPH: com progressão hormonal

DM: Diabete Melito

FEO: Feocromocitoma

HAN: Hiperandrogenismo

HAP: Hiperaldosteronismo Primário

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

IA: Incidentaloma Adrenal

IMC: Índice de Massa Corporal

RM: Ressonância Magnética

SCS: Síndrome de Cushing Subclínica

S-DHEA: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

SPH: sem progressão hormonal

TC: Tomografia Computadorizada

TSD: Teste de Supressão com 1 mg de Dexametasona Noturno

UH: Unidades Hounsfield

LISTA DE ABREVIATURAS

Em inglês

ACTH: Adrenocorticotropic Hormone

ACC: Adrenocortical Carcinoma

AI: Adrenal Incidentaloma

A1c: Glycated Hemoglobin

BMI: Body Mass Index

CT: Computed Tomography

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone Sulfate

DM: Diabetes Mellitus

DST: Dexamethasone Suppression Test

HAN: Hyperandrogenism

HTN: Hypertension

HU: Hounsfield Unit

IC: Ischemic Cardiopathy

IGT: Impaired Glucose Tolerance

MRI: Magnetic Resonance Imaging

PA: Primary Aldosteronism

PHEO: Pheochromocytoma

PRA: Plasma Renin Activity

SCS: Subclinical Cushing's Syndrome

UFC: Urinary Free Cortisol

LISTA DE TABELAS

Capítulo I:

ARTIGO DE REVISÃO:

Avaliação e Manejo do Incidentaloma Adrenal

Tabela 1: Avaliação para secreção hormonal do IA-----46

Capítulo II:

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS:

Progressão Clínica, Hormonal e Radiológica do Incidentaloma Adrenal Benigno e Não Funcionante

Tabela 1: Características iniciais dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n= 94)-----78

Tabela 2: Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n = 94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH)-----79

Tabela 3: Comorbidades iniciais dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH)-----80

Tabela 4: Avaliação hormonal dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH)--81

Tabela 5: Características radiológicas dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH)-----82

Tabela 6: Frequência de progressão clínica e progressão radiológica de pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH)-----83

Capítulo II:

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS:

Clinical, Hormonal and Radiologic Progression of Benign and Nonfunctional Adrenal Incidentaloma

Table 1: Initial characteristics of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) -----115

Table 2: Clinical and biochemical characteristics of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP)-----116

Table 3: Initial comorbidities of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP) -----117

Table 4: Hormonal evaluation of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP)-----118

Table 5: Radiologic characteristics of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP)-----119

Table 6: Frequencies of clinical and radiologic progression of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP) -----120

LISTA DE FIGURAS

Capítulo II:

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS:

Progressão Clínica, Hormonal e Radiológica do Incidentaloma Adrenal Benigno e Não Funcionante

Figura 1: Fluxograma dos pacientes com Incidentaloma Adrenal incluídos no estudo -----	84
Figura 2: Progressão Clínica do Incidentaloma Adrenal-----	85
Figura 3: Progressão Hormonal do Incidentaloma Adrenal-----	86
Figura 4: Progressão Radiológica do Incidentaloma Adrenal-----	87

Capítulo II:

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS:

Clinical, Hormonal and Radiologic Progression of Benign and Nonfunctional Adrenal Incidentaloma

Figure 1: Flowchart of the patients with Adrenal Incidentaloma eligible for the study-----	121
Figure 2: Clinical Progression of Adrenal Incidentaloma-----	122
Figure 3: Hormonal Progression of Adrenal Incidentaloma -----	123
Figure 4: Radiologic Progression of Adrenal Incidentaloma -----	124

Capítulo I

ARTIGO DE REVISÃO

Avaliação e Manejo do Incidentaloma Adrenal

RESUMO

O Incidentaloma Adrenal (IA) é um distúrbio endócrino prevalente e que vem sendo diagnosticado cada vez mais frequentemente devido ao uso atual crescente dos exames de imagem. A importância em saber avaliar essa condição vem do fato de ela poder aumentar a morbi-mortalidade do paciente, dependendo da sua etiologia. A causa mais comum é o Adenoma Adrenal Não Funcionante, onde a conduta a ser tomada é apenas acompanhamento clínico. Outras causas menos freqüentes, mas que aumentam a morbi-mortalidade, são o Carcinoma Adrenocortical Primário, Feocromocitoma e Adenoma secretor de Aldosterona (Hiperaldosteronismo Primário), cujo tratamento é ressecção cirúrgica. Já a Síndrome de Cushing Subclínica deve ter seu tratamento individualizado dependendo do caso. Para determinar a etiologia do IA, é fundamental realizar avaliação para malignidade, através do estudo da imagem (tamanho e características radiológicas); e para funcionalidade, determinando-se a secreção hormonal. Neste artigo revisamos a literatura no sentido de orientar esta avaliação para determinar a etiologia do IA, bem como seu tratamento e seguimento, a serem realizados posteriormente.

Palavras-Chave: Incidentaloma adrenal; Adenoma adrenal; Síndrome de Cushing subclínica; Feocromocitoma; Hiperaldosteronismo Primário

1. INTRODUÇÃO:

O Incidentaloma Adrenal (IA) é um distúrbio endócrino prevalente e que vem sendo diagnosticado cada vez mais frequentemente devido ao uso atual crescente dos exames de imagem.

Considerando a significativa prevalência e importância clínica do IA, é fundamental saber avaliá-lo de forma correta, a fim de não deixar de diagnosticar alguma patologia que possa aumentar a morbi-mortalidade, como malignidade, doença granulomatosa infecciosa ou hiper-secreção hormonal.

Para determinar a sua etiologia, é fundamental realizar avaliação para malignidade, através do estudo da imagem (tamanho e características radiológicas); e para funcionalidade, analisando a secreção hormonal.

Para tal, deve-se saber interpretar as características radiológicas do IA, bem como saber avaliar a sua secreção hormonal. Após, pode-se diagnosticar sua etiologia, indicando o manejo mais adequado (adrenalectomia, tratamento de doença granulomatosa infecciosa ou apenas seguimento).

A causa mais comum é o Adenoma Adrenal Não Funcionante, onde a conduta a ser tomada é apenas acompanhamento clínico. Outras causas menos frequentes, mas que aumentam a morbi-mortalidade, são o Carcinoma Adrenocortical Primário (CAC), Feocromocitoma (FEO) e, Adenoma secretor de Aldosterona (Hiperaldosteronismo Primário (HAP)), cujo tratamento é ressecção cirúrgica. Já a Síndrome de Cushing Subclínica (SCS) deve ter seu tratamento individualizado, dependendo do caso.

Nos casos em que não houver indicação de tratamento, que são a maioria, em geral Adenomas Não Funcionantes, deve-se realizar o

acompanhamento, a fim de diagnosticar um possível início de hiper-secreção hormonal que pode ocorrer durante a evolução, ou um crescimento da lesão que sugira malignidade.

A necessidade, frequência e duração ideal para este acompanhamento com exames de imagem e dosagens hormonais não é bem conhecida, especialmente no que se refere ao seu custo/efetividade. Além disso, não se identificou ainda que fatores estariam associados aos casos de progressão clínica, hormonal (hiper-secreção hormonal) e radiológica dos IAs.

Atualmente, o que vem sendo sugerido é realizar Tomografia Computadorizada (TC) focada em adrenais após 6 ou 12 meses e também após 24 meses ou em 3 meses se o fenótipo for suspeito ou ocorrer crescimento que sugira malignidade.

Também vem sendo sugerido realizar avaliação hormonal anual por 4 anos em função de que 4% dos casos desenvolvem hiper-secreção hormonal neste período, ocorrendo um platô de incidência após 5 anos.

No entanto, ainda não existem estudos prospectivos de frequência e duração ótima deste seguimento. Além disso, a exposição à irradiação relacionada à TC também deve ser considerada.

Devido a todas estas considerações, resolvemos realizar um artigo de revisão sobre a abordagem atual de avaliação e manejo dos IAs.

2. METODOLOGIA:

A literatura foi revisada através da busca de artigos relevantes publicados no MEDLINE e EMBASE de 1966 a 2013. Referências de artigos de

revisão selecionados também foram avaliadas. A busca foi limitada apenas para estudos em Inglês.

Como a definição de IA é bem heterogênea na literatura, foram aceitos para revisão todos os trabalhos, independente da sua respectiva definição de IA, para evitar excluir artigos potencialmente relevantes.

3. DEFINIÇÃO:

Incidentaloma Adrenal (IA) é definido como qualquer lesão adrenal de diâmetro maior do que 1 cm, descoberta incidentalmente durante algum exame de imagem que foi realizado para avaliação de patologias não relacionadas à adrenal (1). A importância clínica em avaliar-se um IA é o fato de que ele pode causar aumento da morbi-mortalidade do paciente, caso ele seja maligno e/ou hormonalmente funcionante (2).

4. PREVALÊNCIA:

Dados da literatura internacional demonstram uma prevalência passada de IA de 0,4% (3) e atual cerca de 10 vezes maior: 4,4 % (4). Dados nacionais demonstram uma prevalência atual semelhante, de 2,5% (5).

Esse aumento da prevalência vem ocorrendo progressivamente devido ao uso cada vez maior dos exames de imagem e à melhora da sua

qualidade, além do surgimento de novos métodos de diagnóstico por imagem (6).

O Incidentaloma aumenta sua prevalência com a idade (7). É incomum antes dos 30 anos e tem prevalência de cerca de 10% em idosos, com seu pico estando entre a quinta e sétima décadas de vida. Acomete de forma semelhante homens e mulheres (7). A prevalência também é mais alta em obesos, diabéticos e hipertensos (8).

IA bilateral é encontrado em 10 a 15% dos casos (9,10). Isso pode ser evidenciado em doença metastática, doença granulomatosa infecciosa (doença fúngica disseminada ou tuberculose), FEO, hiperplasia adrenal congênita, adenoma cortical bilateral, linfoma ou hiperplasia adrenal macronodular bilateral ACTH-independente. Dos pacientes com IA devido a metástases adrenais, cerca de 53% têm doença bilateral (11).

Em alguns pacientes com IA bilateral, uma lesão adrenal pode ser um adenoma cortical não funcionante enquanto que a lesão adrenal contra-lateral pode ser hormonalmente funcionante (10). Além disso, pode ocorrer hipofunção adrenal nestes pacientes.

5. ETIOLOGIA:

Após a identificação do IA, é fundamental buscar a sua etiologia através da avaliação das características radiológicas da imagem e da secreção hormonal. Isso é muito importante, pois, dependendo da causa, diferentes condutas podem ser tomadas, tais como tratamento imediato ou apenas acompanhamento.

Quanto à malignidade, a frequência varia na literatura, sendo atualmente de 2,7 a 7,5% dos IAs, malignos. Destes, 2 a 5% são CAC e 0,7 a 2,5% são metástases em adrenal (1, 7,12-14).

Quanto à secreção hormonal, cerca de 10 a 15% são hormonalmente funcionantes, ou seja, secretam algum hormônio adrenal. O hormônio mais comumente secretado é o cortisol (SCS), em 6,3 a 9,2% dos casos. O FEO corresponde a 3 a 4,2% e o HAP a 1,6% de todos os casos de IA (13, 14). Adenomas secretores de esteróides sexuais (Testosterona e Estradiol) são muito raros. É importante lembrar também que, de todos os CAC, 80% são funcionantes.

A causa mais comum de IA é o Adenoma Adrenal Não Funcionante (cerca de 80% dos casos) (13). Outras causas menos frequentes e não funcionantes são: Mielolipoma, Cisto adrenal, Ganglioneuroma, Hemorragia Adrenal, Hiperplasia Adrenal Congênita e Doença Granulomatosa Infecciosa (tuberculose ou doenças fúngicas disseminadas como histoplasmose ou paracoccidioidomicose) (13).

6. AVALIAÇÃO PARA MALIGNIDADE:

O principal objetivo da avaliação do IA é a confirmação ou exclusão de malignidade, principalmente de CAC, pois sua identificação num estágio inicial pode aumentar a sobrevida do paciente e até curá-lo (15).

Esta avaliação também é importante nos casos suspeitos de metástase em adrenal de câncer extra-adrenal conhecido ou suspeito. Nos casos de câncer extra-adrenal já conhecido, confirmar se o IA corresponde a metástase

pode mudar o tratamento do câncer, dependendo do estadiamento e sítio primário do câncer. Nos casos de suspeita de câncer extra-adrenal sem sítio conhecido, um incidentaloma com características de malignidade na imagem pode levar a uma busca mais intensa das principais neoplasias que metastatizam para adrenal, tais como: câncer de pulmão, de mama, de cólon, de estômago, de rim, linfoma e melanoma (16 – 20).

Para avaliação de malignidade, é de fundamental importância interpretar o fenótipo da imagem, ou seja, as características radiológicas do IA, dentre as quais: tamanho, densidade (coeficiente de atenuação) sem contraste da lesão na tomografia computadorizada (TC) abdominal focada em adrenal e cálculo do *washout* (desimpregnação) absoluto ou relativo após 10 minutos da administração do contraste (1,3, 9, 13, 21).

Além disso, é importante avaliar também outros aspectos, como forma, contornos, homogeneidade, presença de calcificação ou necrose central e hipervascularização na lesão adrenal (22).

Dessa forma, o exame de imagem inicial recomendado para avaliação do IA é a TC abdominal focada em adrenal sem contraste. Se o diagnóstico não ficar definido, recomenda-se realizar TC abdominal com contraste e cálculo do *washout*.

Em casos que persistem com avaliação indeterminada após a TC com contraste, deve-se realizar avaliação com outros métodos de imagem, como Ressonância Magnética (RM) ou PET, entre outros (23 – 25).

Outro aspecto que deve ser avaliado é a presença de crescimento da lesão em 6 a 12 meses, através da repetição do exame de imagem (22).

Inicialmente, deve-se avaliar o tamanho do IA e a sua densidade na TC sem contraste. Adenomas adrenais (etiologia mais comum) geralmente são pequenos e contêm bastante células de gordura dentro do seu citoplasma.

Dessa forma, se o IA for menor do que 4 cm e tiver uma densidade sem contraste menor ou igual a 10 UH (Unidades Hounsfield), deve-se pensar na hipótese de Adenoma Adrenal Típico, com bastante células lipídicas no seu citoplasma (2, 26, 27). Se densidade em UH for negativa, pensar também em Mielolipoma, principalmente se densidade menor do que -40 UH (26). Se o IA for maior do que 4 cm e/ou tiver uma densidade sem contraste maior do que 10 UH (principalmente se maior do que 20 UH), sugere-se uma lesão adrenal não-adenoma, aumentando bastante a chance de CAC como suspeita diagnóstica (9,13, 26, 27). Além disso, outras possibilidades nesse caso seriam de metástase em adrenal, FEO ou doença granulomatosa infecciosa. No entanto, cerca de 30% dos Adenomas Adrenais não contêm muita quantidade de lipídios em seu citoplasma (são tumores pobres em lipídios), sendo indistinguíveis dos IAs não-adenomas na TC sem contraste.

Para a diferenciação destes casos indeterminados, deve-se realizar uma TC abdominal focada em adrenais com contraste, para a avaliação do *washout* absoluto e/ou relativo após 10 minutos do contraste. O *washout* é o percentual de desimpregnação do contraste da lesão após 10 minutos de o mesmo ter sido injetado no paciente. Quanto menos ele desimpregnar, menor será o *washout*, sugerindo que a lesão tem mais vascularização. Este achado é característico de lesão não-adenoma: CAC, metástase em adrenal, FEO (26, 28-30) ou doença granulomatosa infecciosa.

A fórmula para se calcular o *washout* é a seguinte (30):

1 – Washout Absoluto:

$(UH \text{ contraste máximo} - UH \text{ final}) / (UH \text{ contraste máximo} - UH \text{ pré contraste}) \times 100$

2 – Washout Relativo:

$(UH \text{ contraste máximo} - UH \text{ final}) / (UH \text{ contraste máximo}) \times 100$

Sendo que:

- UH contraste máximo: é a densidade da lesão medida em UH na fase portal, ou seja, 1 minuto após injetar o contraste, que é a fase de maior captação do contraste.
- UH final: é a densidade em UH na fase venosa tardia, ou seja, 10 minutos após injetar o contraste, que é a fase de desimpregnação do contraste.
- UH pré contraste: é densidade em UH antes de injetar o contraste.

Se o *washout* for rápido, ou seja, maior ou igual a 50% em 10 minutos, a principal hipótese diagnóstica é de Adenoma Adrenal Atípico (com poucas células lipídicas no seu citoplasma). Se o *washout* for lento, ou seja, menor do que 50% em 10 minutos, a hipótese é de lesão não-adenoma (CAC, metástase em adrenal ou FEO) (26, 28-30), sendo o diagnóstico final sugerido após observar as demais características radiológicas e hormonais. O *washout* absoluto discrimina melhor as lesões adenoma das não-adenoma do que o *washout* relativo, pois a fórmula do *washout* absoluto calcula de forma mais acurada a impregnação do IA pelo contraste, visto que a densidade pré contraste é incluída na sua fórmula e não na do *washout* relativo (30).

Outra hipótese menos frequente é a de doença granulomatosa infecciosa (tuberculose ou doença fúngica disseminada), que geralmente acomete as adrenais bilateralmente (9, 10). Se não houver *washout*, ou seja, a densidade em 10 minutos for igual ou maior que a densidade máxima do contraste na fase portal (1 minuto após injetar o contraste), o diagnóstico é altamente sugestivo de Ganglioneuroma (31).

Além do *washout* absoluto em 10 minutos, pode-se usar o *washout* absoluto em 15 minutos (32). No entanto, como estudos demonstram que 10 minutos é similar ou até melhor que 15 minutos, além do fato de o exame

durar menos tempo, tem-se usado com maior frequência o tempo de 10 minutos.

Para a realização de toda avaliação descrita acima, a TC abdominal deve ser focada em adrenais, com cortes finos de 2 a 3 milímetros, devendo ser realizado todo o protocolo, com medidas da densidade pré contraste, com 1 minuto após contraste (fase portal, de máxima densidade) e com 10 minutos após contraste (fase venosa tardia, já de desimpregnação do contraste). Tendo esses valores, pode-se calcular o *washout* da lesão. Para medir a densidade do IA, é muito importante colocar o cursor (ROI) sobre a imagem e medir uma área correspondente a dois terços da lesão (26, 28-30).

Outras características radiológicas também são importantes e devem ser avaliadas na TC. IA com densidade homogênea e contornos lisos é sugestivo de Adenoma Adrenal. Lesão com densidade heterogênea, necrose central, contornos irregulares, calcificações ou invasão local sugere CAC (22). Lesão hipervascularizada, com áreas hemorrágicas ou císticas, é sugestiva de FEO. Lesão cística ou calcificada, com atrofia adrenal, sugere doença granulomatosa infecciosa, principalmente se for bilateral (33 – 36). No entanto, na fase inicial da doença granulomatosa, as adrenais podem estar aumentadas.

Caso o fenótipo da imagem na TC seja indeterminado, pode-se realizar RM para complementar avaliação. A RM é mais efetiva do que a TC para distinguir lesões benignas de malignas quando a densidade sem contraste na TC for maior do que 30 UH (23).

Na RM, as sequências convencionais *spin-echo* são as técnicas usadas com maior frequência. Utilizando magnetos de médio ou baixo campo, as imagens ponderadas em T1 e T2 podem diferenciar adenomas de lesões não-adenomas, através da avaliação da intensidade da lesão em relação ao fígado. Caso seja hiperintensa em T2, a principal hipótese é de lesão não-adenoma,

como CAC, metástase ou FEO (37, 38). Outra técnica de RM utilizada, é a técnica de *chemical-shift* (*gradient echo em fase e fora de fase*), que é uma forma de avaliar o componente lipídico de uma estrutura, baseada no princípio que os prótons de hidrogênio das moléculas de água e gordura ressoam em frequências diferentes, fenômeno conhecido como desvio químico (*chemical-shift*). Adenomas adrenais perdem sinal nas imagens fora de fase em relação ao baço (para evitar confundir com esteatose hepática), porém permanecem com sinal relativamente alto nas imagens em fase, pois apresentam muito mais lipídios no seu citoplasma do que as lesões não-adenomas. A técnica convencional *spin-echo* gera imagens com melhor resolução espacial para estudo anatômico das estruturas (contornos, dimensões, limites), enquanto a técnica *chemical-shift* tem como objetivo avaliar a composição química da lesão (presença de gordura intracelular). A diferenciação entre IA benignos e malignos foi baseada mais em achados das imagens pela técnica *chemical-shift* do que das imagens pela técnica convencional (23).

Resumindo as características radiológicas das principais causas de IA, o Adenoma Adrenal geralmente se apresenta como um nódulo adrenal com diâmetro menor do que 4 cm, unilateral, com densidade homogênea, contornos lisos e regulares, densidade na TC sem contraste baixa (menor do que 10 UH) e *washout* do contraste rápido (*washout* relativo maior do que 40%, *washout* absoluto em 10 minutos maior do que 50% ou *washout* absoluto em 15 minutos maior do que 60%). Na RM convencional, apresenta iso-intensidade em relação ao fígado nas sequências T1 e T2 e na RM com a técnica *chemical shift* apresenta evidência de lipídios.

Já o CAC se apresenta como uma lesão adrenal com diâmetro maior do que 4 cm, unilateral, com densidade heterogênea, contornos irregulares, necrose central e calcificações; densidade na TC sem contraste alta (maior do que 20 UH) e *washout* do contraste lento (*washout* relativo menor do que 40%, *washout* absoluto em 10 minutos menor do que 50% ou *washout* absoluto em

15 minutos menor do que 60%). Na RM convencional, apresenta hiper-intensidade em relação ao fígado na sequência T2 e hipo-intensidade na sequência T1. Pode ter também evidências de invasão local ou metástases.

As metástases em adrenal geralmente são lesões bilaterais, com diâmetro variável, densidade heterogênea e contornos irregulares; densidade na TC sem contraste alta (maior do que 20 UH) e *washout* do contraste lento. Na RM convencional, apresenta hiper-intensidade em relação ao fígado na sequência T2 e iso-intensidade na sequência T1.

Já o FEO apresenta nódulo hipervascularizado, com áreas hemorrágicas ou císticas, diâmetro variável, podendo ser uni ou bilateral; densidade na TC sem contraste alta (maior do que 20 UH) e *washout* do contraste lento. Na RM convencional, apresenta hiper-intensidade em relação ao fígado na sequência T2 (22, 26, 28-30, 32, 37).

O seguimento da evolução do IA também é importante, pois o crescimento de 1 cm em 1 ano ou menos sugere malignidade (22).

Nos casos suspeitos de metástase em adrenal, cisto adrenal ou doença granulomatosa infecciosa após avaliação inicial, pode-se realizar biópsia de adrenal por aspiração por agulha fina guiada por imagem, para buscar a confirmação da etiologia. É importante salientar que a biópsia adrenal não diferencia adenoma de carcinoma adrenal primário, e sim diferencia tumor adrenal de metástase em adrenal (38). Deve-se sempre excluir FEO antes de realizar a biópsia, devido ao risco de ocasionar hemorragia ou crise hipertensiva durante punção, caso o IA seja um FEO (39-42). A taxa de complicações da biópsia é de cerca de 2,8%, principalmente hematoma adrenal. Outras complicações menos frequentes são: dor abdominal, hematúria, pancreatite, pneumotórax, abscesso adrenal e risco de disseminação do tumor no trajeto, caso seja um CAC (43-46).

Dessa forma, as principais indicações de biópsia adrenal são: estadiamento de câncer extra-adrenal conhecido; suspeita de câncer extra-adrenal com metástase em adrenal; avaliação de cisto adrenal e suspeita de doença granulomatosa infecciosa, como tuberculose ou doença fúngica disseminada (paracoccidioidomicose ou histoplasmose, principalmente).

7. AVALIAÇÃO PARA SECREÇÃO HORMONAL (FUNCIONALIDADE):

Pelo fato de aproximadamente 10 a 15% dos IAs serem hormonalmente funcionantes, é importante avaliar a secreção hormonal, pois seu tratamento diminui comorbidades (13, 14).

Esta avaliação consiste em anamnese e exame físico detalhados de todos pacientes, que podem sugerir lesão hormonalmente funcionante. Estigmas como pletora facial, miopatia proximal, equimoses espontâneas, estrias largas e violáceas, fâcies em lua cheia, gordura supra-clavicular, giba ou obesidade centrípeta, sugerem Síndrome de Cushing; paroxismos de palpitações, sudorese ou cefaleia e picos hipertensivos, sugerem FEO. Além disso, sempre deve-se afastar HAP se houver Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ou hipocalcemia; e sempre deve-se avaliar Hiperandrogenismo (HAN) se houver hirsutismo ou virilização. A ausência destas alterações diminui, mas não elimina, a chance de o Incidentaloma ser funcionante (13, 14).

Para todos os casos, independente do quadro clínico, deve-se avaliar laboratorialmente, através de dosagens hormonais, a SCS e o FEO, pois são os distúrbios mais comuns (1, 2, 13, 14). Se estão presentes HAS (independente do potássio) ou hipocalcemia, deve-se avaliar também o HAP. Se o quadro clínico for sugestivo do aumento de algum outro hormônio adrenal,

como hirsutismo, também deve-se avaliar HAN (**Tabela 1**). A ginecomastia progressiva e volumosa pode sugerir um raro tumor secretor de estrógenos em homens.

A única exceção para esta avaliação hormonal é se a imagem radiológica for sugestiva de Mielolipoma ou Cisto Adrenal, não necessitando de avaliação hormonal (7).

7.1. Avaliação para Síndrome de Cushing Subclínica:

A SCS é caracterizada como um hipercortisolismo autônomo crônico leve, que não apresenta os estigmas clínicos da Síndrome de Cushing, mas que pode causar diversos distúrbios metabólicos devido a este excesso crônico de cortisol.

É a anormalidade hormonal mais comum nos IAs (6,3 a 9,2% dos casos), sendo ACTH independente (47), pois o excesso de cortisol produzido pela adrenal suprime a secreção hipofisária de ACTH.

Embora o quadro clínico não seja florido, este hipercortisolismo crônico pode provocar muitas alterações metabólicas, aumentando a morbidade do paciente, tais como: HAS, dislipidemia, obesidade, diminuição da sensibilidade à Insulina, diminuição tolerância à glicose e Diabete Melito tipo 2 (DM2), diminuição da massa óssea e/ou osteoporose e aumento da incidência de fraturas vertebrais (47-49). Estudos mostram que a SCS aumenta o risco cardiovascular de forma semelhante ao aumento ocasionado pela Síndrome de Cushing Clínica (50). Destas comorbidades, HAS, DM2 e Obesidade melhoram significativamente com a ressecção da lesão (51-52).

A avaliação para o diagnóstico de SCS é bem controversa na literatura, além de ser extremamente difícil na prática clínica. O método de triagem mais sensível é o Teste de Supressão com 1 mg Dexametasona Noturna (TSD), usando como ponto de corte para triagem positiva para SCS o valor de Cortisol sérico das 8h maior do que 1,8 mcg/dL (53, 54). Esse ponto de corte é o mais sensível, porém não é muito específico, o que aumenta os valores falsos positivos. Há autores que usam um ponto de corte mais alto, maior do que 5 mcg/dL, com a justificativa de que este valor de cortisol é que ocasionaria comorbidades clinicamente significativas no paciente (2, 7, 55, 56). No entanto, ele aumenta a chance de falsos negativos. Até o momento, não há nenhum estudo comparando os diferentes pontos de corte de cortisol após o TSD para estabelecer o padrão-ouro para o diagnóstico de SCS. Alguns autores consideram que se o Cortisol após 1 mg de Dexametasona for menor do que 1,8 mcg/dL, exclui-se SCS; se for maior do que 5 mcg/dL, torna a SCS muito provável; e valores entre 1,8 e 5 são considerados indeterminados.

Após a triagem positiva, deve-se repetir novamente o TSD para confirmar o resultado da triagem e adiciona-se mais outros testes, tais como: Cortisolúria em 24 horas, ACTH basal, Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA) ou Cortisol sérico da meia noite. Se 2 ou mais destes testes tiverem resultados alterados e em 2 medidas em ocasiões diferentes, está confirmado o diagnóstico de SCS (56, 57, 58).

É considerado alterado: TSD com cortisol sérico das 8h maior do que 1,8 mcg/dL, cortisolúria acima do limite superior da normalidade, ACTH abaixo do limite inferior da normalidade, S-DHEA abaixo do limite inferior da normalidade para idade e sexo e cortisol sérico da meia noite elevado.

Um grande estudo de IA demonstrou que, em pacientes com SCS, 79% apresentam ACTH baixo, 75% tem cortisolúria elevada, 73% tem ausência da supressão do cortisol após 1 mg de dexametasona e 43% apresenta alteração

no ritmo circadiano do cortisol (13). O S-DHEA é um androgênio adrenal produzido através do estímulo do ACTH na adrenal. Assim, a presença de S-DHEA baixo sugere síndrome de Cushing, pois indica supressão do ACTH pelo hipercortisolismo.

É importante lembrar que a avaliação da cortisolúria e do ACTH está associada à alguns problemas técnicos (53), que podem levar a um resultado equivocado. Já a dosagem de cortisol sérico da meia noite é difícil e de alto custo. A secreção de S-DHEA cai fisiologicamente com a idade, e isso torna difícil a avaliação deste exame na população mais idosa. O cortisol salivar da meia noite é um método que não está disponível em muitos centros e, além disso, alguns estudos demonstram que resultados normais não podem excluir SCS em pacientes com IA. Assim, este teste ainda não tem sido incluído rotineiramente, até o momento, na avaliação de SCS em IA (59).

7.2. Avaliação para Feocromocitoma:

O Feocromocitoma (FEO) deve ser avaliado em todos pacientes com IA, visto que sua prevalência é de cerca de 3% (1, 2, 7, 13, 14). Ele deve ser avaliado independente dos sintomas ou de o paciente apresentar HAS, pois esta ocorre em menos de 50% dos casos (13). No passado, se pensava que todos pacientes com FEO eram sintomáticos. No entanto, atualmente, com o uso cada vez maior de imagens radiológicas, vem-se descobrindo essa patologia em estágio pré-sintomático (60, 61).

Deve-se dosar as metanefrinas fracionadas em urina de 24 horas (sensibilidade 97%) e/ou as catecolaminas em urina de 24 horas em todos os casos. Se alta suspeita clínica ou radiológica (massa hipervascularizada, por

exemplo), deve-se dosar as metanefrinas fracionadas no plasma (se disponível), pois é o exame mais sensível (99%). No entanto, a sua especificidade não é muito alta (89 a 95%) (14, 62, 63).

Resultados anormais (ou seja, maior do que 2 vezes o limite superior da normalidade) em 2 ocasiões ou mais, excluindo-se falsos positivos, confirmam o diagnóstico. Alguns autores sugerem um valor maior do que 4 vezes o limite superior da normalidade para a confirmação do FEO (64, 65), enquanto que um resultado normal exclui o diagnóstico.

7.3. Avaliação para Hiperaldosteronismo Primário:

O HAP corresponde a cerca de 1,6% de todos os casos de IA (13, 14). Pelo fato de cerca de 100% dos casos apresentarem HAS ou hipocalcemia, só é realizada avaliação para HAP na presença de pelo menos uma destas alterações (13, 66, 67).

Essa avaliação é realizada através da triagem e do teste confirmatório após, como classicamente usados para diagnóstico de HAP (66).

Como triagem, dosa-se Aldosterona Plasmática e Atividade da Renina Plasmática (ARP). Se Aldosterona maior do que 15 ng/dL e ARP menor do que 1 ng/mL/h e Relação Aldosterona/ARP > 20 ou 30 (dependendo da referência), é considerado triagem positiva. Importante lembrar que este ponto de corte ainda não está bem estabelecido na literatura atual.

Deve-se, então, realizar um teste confirmatório. Atualmente, os testes confirmatórios mais usados são: o Teste da Infusão Salina ou o Teste da

Sobrecarga Oral de Sódio. O diagnóstico é confirmado se não houver supressão da Aldosterona sérica ou urinária, respectivamente (1, 2, 7, 66).

7.4. Avaliação para Hiperandrogenismo:

É raro em IA. Sugere-se dosar os androgênios S-DHEA, Androstenediona e Testosterona Total se o paciente apresentar hirsutismo ou masculinização (virilização). O diagnóstico é confirmado se pelo menos um destes androgênios estiver aumentado em pelo menos 2 dosagens em ocasiões diferentes e sem outra causa para este aumento (68).

7.5. Avaliação para Insuficiência Adrenal:

Em nosso meio (Sul do Brasil) são comuns a tuberculose e as doenças fúngicas disseminadas, tais como Paracoccidiodomicose e Histoplasmoses, que podem provocar IA e Insuficiência Adrenal ainda não clinicamente manifesta. Desta forma, sugere-se dosar o cortisol basal, S-DHEA e ACTH em todos os casos suspeitos, principalmente se houver IA bilateral. Se for observado ACTH alto, cortisol intermediário ou baixo (cortisol menor do que 10 mcg/dL) e S-DHEA baixo, deve-se sempre suspeitar de Doença Granulomatosa Infecciosa acometendo as adrenais e realizar biópsia adrenal para confirmar o diagnóstico (9, 10, 69).

8. TRATAMENTO:

O tratamento de IA unilateral, quando indicado, é a Adrenalectomia unilateral.

FEO e HAP não tratados podem resultar em complicações cardiovasculares importantes (1). Já CAC pode progredir rapidamente (> 2cm/ano) e aumentar a mortalidade do paciente (sobrevida < 50% em 5 anos), caso não seja ressecado imediatamente (15).

Dessa forma, a adrenalectomia unilateral é recomendada nestes casos de FEO, HAP ou suspeita de malignidade (CAC). Como já descrito anteriormente, é considerado suspeito de malignidade, todo IA com tamanho maior do que 4 cm ou densidade pré contraste maior do que 10 UH e *washout* lento (menor do que 50% em 10 minutos) ou se houver um crescimento da lesão maior ou igual a 1 cm no período de observação (2, 15).

A adrenalectomia é controversa, mas sugerida, nos casos de suspeita limítrofe de malignidade (dependendo da idade, do cenário clínico e das características da imagem) ou de SCS. No entanto, ainda não existem estudos de qualidade para indicar o melhor tratamento para SCS e que demonstrem superioridade do tratamento cirúrgico em relação ao tratamento clínico. Atualmente, sugere-se adrenalectomia em pacientes com SCS que sejam jovens e apresentem alterações metabólicas causadas pelo hipercortisolismo crônico (HAS, obesidade, DM2, dislipidemia ou baixa massa óssea) que tenham início recente, ou sejam resistentes ao tratamento medicamentoso otimizado, ou estejam piorando rapidamente (1, 70, 71). Nestes casos, a adrenalectomia melhora as anormalidades bioquímicas, mas este efeito a longo prazo e na qualidade de vida ainda é desconhecido (2).

Além disso, deve-se sempre lembrar que pacientes com SCS podem necessitar de reposição de glicocorticoides no pós operatório, para evitar a Insuficiência Adrenal (2, 56).

Se o IA for um mielolipoma adrenal maior do que 6 cm, também tem-se recomendado a adrenalectomia unilateral, pois ele pode causar sintomas por compressão extrínseca de outros tecidos ou órgãos locais (72).

Quanto à via cirúrgica, prefere-se a via videolaparoscópica, pois tem eficácia similar com menor morbidade que a cirurgia aberta. A adrenalectomia videolaparoscópica é associada com menor dor, menor perda de sangue, internação mais curta, melhores efeitos cosméticos e recuperação mais rápida do paciente do que a adrenalectomia por via aberta (73, 74). Nos casos de alta suspeita de CAC, a via videolaparoscópica só é considerada se a massa adrenal for menor do que 10 cm e não for localmente invasiva (75, 76). Se o IA for maior do que 10 cm prefere-se a cirurgia por via aberta (77 – 80).

Nos casos onde se diagnostica IA (geralmente bilateral) devido à doença granulomatosa infecciosa (tuberculose ou doença fúngica disseminada), o tratamento não é cirúrgico, e sim medicamentoso da doença granulomatosa de base e reposição mineralo e/ou glicocorticóide se necessário. Se houver Insuficiência Adrenal devido a estas doenças granulomatosas, pode haver recuperação da função adrenal após o tratamento, embora isso seja pouco comum (81 – 84).

Todos os demais casos de IA devem ser apenas acompanhados com avaliação clínica, hormonal e radiológica.

9. SEGUIMENTO:

Nos casos em que não houver indicação de tratamento, que são a grande maioria, em geral Adenomas Não Funcionantes, deve-se realizar o acompanhamento. A frequência e duração ideal para este acompanhamento não é bem conhecida, especialmente no que se refere ao seu custo/efetividade.

A grande maioria dos IA classificados inicialmente como benignos ao diagnóstico permanecem estáveis com o tempo. Nesses pacientes, estudos de seguimento de cerca de 4 anos demonstram que 5 a 20% aumentam mais do que 1 cm ou há o surgimento de outra massa na adrenal contra-lateral (85, 86). No entanto, o limite de aumento da massa para se classificar como um aumento significativo ainda é incerto. Sabe-se que grande maioria dos IA que tem crescimento lento não são malignos. Revisões recentes encontraram apenas 2 casos de malignidade detectada durante o seguimento, cujo IA foi caracterizado inicialmente como benigno: um Linfoma Não-Hodgkin (85) e uma Metástase de Carcinoma Renal (87). Dessa forma, o risco de um IA não tratado, classificado inicialmente como benigno, apresentar uma transformação maligna durante o seguimento é muito baixo, menor do que 1 em 1000 (14).

Um IA inicialmente não funcionante (que não apresenta hiper-secreção hormonal ao diagnóstico) pode progredir para um IA funcionante durante o seguimento (1). A hiper-secreção hormonal mais comumente detectada durante o seguimento é a de cortisol, levando à SCS (0 a 11% dos casos). O surgimento de hiper-secreção de catecolaminas (Feocromocitoma) ou aldosterona (Hiperaldosteronismo Primário) é muito raro (88). Esse risco de progressão hormonal parece atingir um platô após 4 anos (85). De maneira

oposta, alterações hormonais iniciais também podem normalizar espontaneamente durante o seguimento (89).

Dessa forma, atualmente, sugere-se o seguimento com a realização de TC focada em Adrenais (ou RM) após 3 ou 6 meses da imagem inicial para reavaliar a possibilidade de malignidade. Caso o fenótipo da imagem tenha suspeita limítrofe para malignidade, deve-se repetir o exame em 3 meses para avaliar se houve crescimento da lesão. No entanto, se o fenótipo inicial for bem característico de benignidade, pode-se repetir a imagem apenas após 24 meses (1, 7). Assim, a decisão de se obter imagens adicionais (em 6, 12 e 24 meses após a imagem inicial) deve ser guiada pela situação clínica do paciente, fenótipo da imagem e julgamento clínico.

A avaliação hormonal deve ser anual por 4 anos em função de que cerca de 4% dos casos desenvolvem hiper-secreção hormonal (de cortisol ou de catecolaminas) neste período, ocorrendo um platô de incidência após 5 anos (1, 56, 85, 86, 90).

No entanto, ainda não existem estudos prospectivos de frequência e duração ótima deste seguimento. Além disso, a exposição à irradiação relacionada à TC também deve ser considerada (1, 14).

Se o IA for sugestivo de Mielolipoma ou Cisto adrenal, nenhum seguimento é necessário (91).

A maioria dos especialistas sugerem Adrenalectomia unilateral de qualquer tumor que aumentar mais do que 1 cm durante o seguimento. No entanto, a maioria dos IA que crescem não são malignos. Adrenalectomia também é sugerida para os IAs que tiverem progressão hormonal, ou seja, que se tornarem hormonalmente funcionantes durante o seguimento.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601.
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138:424.
3. Herrera MF, Grant CS, Van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991; 110:1014.
4. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:298.
5. Ferreira EV, Czepielewski MA, Faccin CS, Accordi MC, Furtado APA. Prevalência de lesão adrenal incidental em pacientes submetidos a tomografia computadorizada de tórax e abdome em um hospital geral brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49:769.
6. Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2001; 2:335.
7. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:851.
8. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* 1995; 16:460.
9. Angeli A, Osella G, Alì A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47:279.
10. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:55.

11. Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:29.
12. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:159.
13. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:637.
14. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009; 161:513.
15. Henley DJ, Van Heerden JA, Grant CS, et al. Adrenal cortical carcinoma: a continuing challenge. *Surgery* 1983; 94:926.
16. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, Williams G, Breiman RS, Cokley FV. Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer. *Radiology* 2005; 235:517.
17. Francis IR, Smid A, Gross MD, Shapiro B, Naylor B, Glazer GM. Adrenal masses in oncologic patients: functional and morphologic evaluation. *Radiology* 1988; 166:353.
18. Lenert JT, Barnett CC Jr., Kudelk AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery* 2001; 130:1060.
19. Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patient with a history of malignancy. *Surgery* 2004; 136:1289.
20. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998; 124:1115.

21. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4106.
22. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Am J Roentgenol* 1996; 167:861.
23. Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *Am J Roentgenol* 2004; 183:215.
24. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1713.
25. Hennings J, Hellman P, Ahlström H, Sundin A. Computed tomography, magnetic resonance imaging and 11C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. *Eur J Radiol* 2009; 69:314.
26. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:871.
27. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004; 25:309.
28. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005; 234:479.
29. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000; 217:798.
30. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006; 238:578.

31. Ichikawa I, Ohtomo K, Araki T, et al. Ganglioneuroma. Computed tomography and magnetic resonance features. *British J Radiology* 1996; 114.
32. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222:629.
33. Sun ZH, Nomura K, Toraya S, et al. Clinical significance of adrenal computed tomography in Addison's disease. *Endocrinol Jpn* 1992; 39(6):563.
34. Villabona CM, Sahun M, Ricart W, et al. Tuberculous Addison's disease. Utility of CT in diagnosis and follow-up. *Eur J Radiol* 1993;17(3):210.
35. Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. *Eur J Radiol* 2007; 62(1):126.
36. Sarosi GA, Voth DW, Dahl BA, Doto IL, Tosh FE. Disseminated histoplasmosis: results of long-term follow-up. A center for disease control cooperative mycoses study. *Ann Intern Med* 1971; 75(4):511.
37. Heinz-Peer G, Hönigschnabl S, Schneider B, et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *Am J Roentgenology* 1999; 173:15.
38. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg* 2009; 144:465.
39. Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. *Am J Med* 1996; 101:88.
40. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. *Cancer* 2004; 102:308.
41. Casola G, Nicolet V, Van Sonnenberg E, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology* 1986; 159:733.
42. McCorkell SJ, Niles NL. Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. *Am J Roentgenol* 1985; 145:113.

43. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, Stephens DH, et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994; 193:341.
44. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, et al. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2003; 32:3.
45. Quayle FJ, Spittler JA, Pierce RA, et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007, 142:497.
46. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *Am J Roentgenology* 2004; 182:1033.
47. Tauchmanovà L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4872.
48. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3207.
49. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1816.
50. Sereg M, Szappanos A, Toke J, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:647.
51. Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:141.
52. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J* 2003; 50:399.

53. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526.
54. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'Endocrinologie* 2008; 69:487.
55. Valli N, Catargi B, Ronci N, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:401.
56. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice* 2009; 15:1.
57. Gopan T, Remer R, Hamrahian A. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Clev Clin J Medic* 2006; 73(6):561.
58. Akehi Y, Kaeate H, Murase K, et al. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocrine J* 2013; 60(7):903.
59. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinology* 2005; 153:307.
60. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am J Roentgenol* 2005; 185:684.
61. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:355.
62. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427.

63. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:553.
64. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol* 2003; 88:2656.
65. Pacak K, Eisenhofer G, Alman H, et al. Pheochromocytoma: recommendation for clinical practice from the First International Symposium. *Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism* 2006; 3:92.
66. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol* 2008; 93:3266.
67. Médeau V, Moreau F, Trinquart L, et al. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases. *Clin Endocrinol* 2008; 69:20.
68. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery* 2004; 136(6):1192.
69. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26(2):221.
70. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:423.
71. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009; 249:388.
72. Craig WD, Fanburg-Smith JC, Henry LR, et al. Fat-containing lesions of the retroperitoneum: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29:261.

73. Liao CH, Lai MK, Li HY, et al. Laparoscopic adrenalectomy using needlescopic instruments for adrenal tumors less than 5cm in 112 cases. *Eur Urol* 2008; 54:640.
74. Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery* 1997; 122:1132.
75. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005; 138:1078.
76. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol* 2004; 5:718.
77. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2010; 57:873.
78. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010; 58:609.
79. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol* 2010; 162:1147.
80. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, et al. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2010; 34:1380.
81. Penrice J, Nussey SS. Recovery of adrenocortical function following treatment of tuberculous Addison's disease. *Postgrad Med J* 1992; 68(797):204.
82. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK, Pandey R. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after anti-tuberculous chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(3):355.
83. Abad A, Gomez I, Velez P, Restrepo A. Adrenal function in paracoccidioidomycosis: a prospective study in patients before and after ketoconazole therapy. *Infection*. 1986; 14:22.

84. Washburn RG, Bennett JE. Reversal of adrenal glucocorticoid dysfunction in a patient with disseminated histoplasmosis.. *Ann Intern Med* 1989; 110:86.
85. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:489.
86. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma: follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:419.
87. Tsvetov G, Shimon I, Benbassat C. Adrenal incidentaloma: clinical characteristics and comparison between patients with and without extraadrenal malignancy. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:647.
88. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:423.
89. Terzolo M, Osella G, Ali` A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 1998; 48:89.
90. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:520.
91. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT. *J Am Coll Radiol* 2010; 7:754

Tabela 1: Avaliação para secreção hormonal de Incidentaloma Adrenal:

Avaliação	Triagem Inicial	Em quem?	Resultado positivo
Exame Clínico	Anamnese Exame Físico	Todos	Estigmas de Cushing Paroxismos de Feo HAS
Síndrome de Cushing Subclínica	Teste Supressão com 1 mg Dexa	Todos	Cortisol 8h > 1,8 mcg/dL
Feocromocitoma	Metanefrinas Total e Frações ou Catecolaminas em urina de 24h	Todos	2 vezes acima do limite superior da normalidade
Hiperaldosteronismo Primário	Aldosterona plasmática Atividade da Renina Relação A/R	HAS ou Hipocalemia	Aldosterona > 15 ng/dL e Renina < 1 ng/mL e Relação A/R > 20
Hiperandrogenismo	S-DHEA Androstenediona Testosterona Total	Hirsutismo ou Virilização	

Capítulo II

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS:

**Progressão Clínica, Hormonal e Radiológica de Incidentaloma
Adrenal Benigno e Não Funcionante**

Progressão Clínica, Hormonal e Radiológica de Incidentaloma Adrenal Benigno e Não Funcionante

Palavras-Chave: Incidentaloma adrenal; Adenoma adrenal; Síndrome de Cushing subclínica; Feocromocitoma; Hiperaldosteronismo Primário.

Alex Pospich Cioffi¹

Mauro Antônio Czepielewski^{1,2}

¹ Programa de Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

² Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Conflitos de Interesse: Os autores não possuem potenciais conflitos de interesse neste artigo.

Endereço para Correspondência:

Mauro A. Czepielewski

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, prédio 12, 4º andar

CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: maurocze@terra.com.br

Telefone: + 5551 3359-8127, Fax: + 5551 3359-8777

RESUMO

Introdução: A progressão do Incidentaloma Adrenal (IA) diagnosticado inicialmente como benigno e não funcionante é tema controverso e sua avaliação não é consensual, não sendo bem conhecidos fatores clínicos, bioquímicos, hormonais e radiológicos que possam ser úteis para seu seguimento.

Objetivos: 1. Determinar a frequência de progressão clínica, hormonal e radiológica dos pacientes com IA inicialmente diagnosticado como benigno e não funcionante. 2. Avaliar fatores clínicos, bioquímicos, hormonais e radiológicos associados à sua progressão hormonal.

Pacientes e Métodos: Estudo de coorte prospectivo de pacientes com IA inicialmente benigno e não funcionante, envolvendo dados clínicos, antropométricos, comorbidades (pré-diabete, diabete melito, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, excesso de peso, entre outros); avaliação bioquímica (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicerídeos, creatinina, sódio, potássio, bicarbonato, entre outros); hormonal (cortisol basal, S-DHEA, ACTH, cortisolúria de 24 horas, cortisol pós 1 mg de dexametasona, metanefrinas total e fracionadas em urina de 24h, aldosterona e atividade da renina plasmática) e radiológica (Tomografia Computadorizada (TC) focada em adrenais) e acompanhamento maior do que 2 anos com reavaliação periódica dos dados clínicos, bioquímicos, hormonais e radiológicos dos pacientes. Foram considerados: 1. Progressão Clínica (PC): surgimento ou piora das comorbidades; 2. Hormonal (PH): surgimento de Síndrome de Cushing Subclínica (SCS), Feocromocitoma (FEO), Hiperaldosteronismo Primário (HAP) ou Hiperandrogenismo (HAN); 3. Radiológica (PR): aumento da lesão ≥ 1 cm em 1 ano. A avaliação das comparações foi realizada pelo teste t de Student, de Fischer ou Mann-

Whitney, dependendo das variáveis analisadas, considerando $p < 0,05$. A análise multivariada foi realizada através da Regressão Logística.

Resultados: Foram avaliados 94 pacientes com IA não funcionante e imagem de características benignas, selecionados de 139 pacientes, que foram acompanhados por um período mediano de 5 anos (intervalo de 2 a 13) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Destes, 52 (55,3%) apresentaram PC: surgimento ou piora de hiperglicemia (17%), HAS (22,3%), dislipidemia (20,2%) e excesso de peso (21,2%); 6 (6,4%) tiveram PH: todos com surgimento de SCS e nenhuma progressão para FEO, HAP ou HAN; 6 (6,4%) apresentaram PR: todos adenomas e nenhuma evolução para Carcinoma Adrenocortical. Comparando pacientes com PH ($n=6$) e sem ($n=88$), no que se refere a variáveis clínicas, bioquímicas, hormonais e radiológicas e de PC e PR entre esses 2 grupos, observamos diferenças estatisticamente significativas após análise univariada para: idade mais jovem ($p = 0,03$); IMC final mais alto ($p = 0,03$); presença de tabagismo prévio ou atual ($p = 0,04$); cardiopatia isquêmica (CI) ($p = 0,02$) ao diagnóstico do IA; ACTH inicial mais baixo ($p = 0,005$); progressão do peso ($p = 0,01$) e progressão clínica geral ($p = 0,03$). Após análise multivariada, persistiram como fatores estatisticamente significativos associados à progressão hormonal apenas a presença CI ao diagnóstico ($p = 0,03$) e ACTH inicial mais baixo ($p = 0,02$).

Conclusões: A maioria dos IA (87%) não apresentaram PH ou PR. Apenas 6,4% tiveram PH, sendo todos para SCS; e 6,4% tiveram PR, sem evolução para malignidade. Observamos que fatores associados à PH foram a presença de CI ao diagnóstico do IA e ACTH inicial mais baixo. Assim, nossos dados sugerem que os IAs possam ser acompanhados hormonalmente principalmente para SCS, uma vez que não observamos progressão para FEO, HAP e HAN. Deve-se reavaliar também a necessidade de realizar TCs de controle, uma vez que não observamos transformação maligna em nenhum caso de PR.

INTRODUÇÃO:

O Incidentaloma Adrenal (IA) é definido como qualquer lesão adrenal de diâmetro maior ou igual a 1 cm descoberta incidentalmente durante algum exame de imagem que foi realizado para avaliação de patologias não relacionadas à adrenal (1). É um distúrbio endócrino prevalente e que vem sendo cada vez mais frequente devido ao uso crescente dos exames de imagem e à melhora da sua qualidade (2). Dados da literatura demonstram uma prevalência atual de cerca de 4% (3). O principal objetivo da avaliação inicial do IA, realizada através da avaliação do fenótipo da imagem radiológica e das dosagens hormonais, é diagnosticar malignidade: Carcinoma Adrenocortical Primário ou Metástase em Adrenal; ou funcionalidade hormonal: Síndrome de Cushing Subclínica (SCS), Feocromocitoma (FEO), Hiperaldosteronismo Primário (HAP) ou Hiperandrogenismo (HAN)), que são a minoria dos casos, mas que requerem tratamento imediato, pois podem aumentar a morbi-mortalidade do paciente (4).

No entanto, a causa mais comum de IA é o Adenoma Adrenal Não Funcionante (cerca de 80% dos casos) (5), onde a conduta a ser tomada é apenas seguimento clínico, com repetição de dosagens hormonais e de exames de imagem, a fim de diagnosticar um possível início de hipersecreção hormonal que pode ocorrer durante a evolução da patologia, ou um crescimento da lesão que sugira malignidade.

A grande maioria dos IA classificados como benignos ao diagnóstico permanecem estáveis no acompanhamento. Nesses pacientes, estudos de seguimento de cerca de 4 anos demonstram que 5 a 20% aumentam mais do que 1 cm ou há o surgimento de outra massa na adrenal contra-lateral (6, 7). No entanto, o limite de aumento da massa para se classificar como um aumento significativo ainda é incerto. Sabe-se que grande maioria dos IA que

tem crescimento lento não são malignos. Revisões recentes encontraram apenas 2 casos de malignidade detectada durante o seguimento, cujo IA foi caracterizado inicialmente como benigno: um Linfoma Não-Hodgkin (6) e uma Metástase de Carcinoma Renal (8). Dessa forma, o risco de um IA não tratado, classificado inicialmente como benigno, apresentar uma transformação maligna durante o seguimento parece ser muito baixo, menor do que 1 em 1000 (9).

Um IA inicialmente não funcionante (que não apresenta hiper-secreção hormonal ao diagnóstico) pode progredir para IA funcionante durante o seguimento (1). A hipersecreção hormonal mais comumente detectada nesta situação é a de cortisol, levando à SCS, com prevalência bastante variável (0 a 11% dos casos). O surgimento de hipersecreção de catecolaminas (Feocromocitoma) ou aldosterona (Hiperaldosteronismo Primário) parece ser muito raro (10).

Dessa forma, atualmente, sugere-se o seguimento com a realização de Tomografia Computadorizada (TC) focada em Adrenais após 3 ou 6 meses da imagem inicial para reavaliar a possibilidade de malignidade. Caso o fenótipo da imagem tenha suspeita limítrofe para malignidade, deve-se repetir o exame em 3 meses. No entanto, se o fenótipo inicial for bem característico de benignidade, pode-se repetir a imagem apenas após 24 meses (1, 11). Assim, sugere-se que a decisão de se obter imagens adicionais (em 6, 12 e 24 meses após a imagem inicial) deva ser guiada pela situação clínica do paciente, fenótipo da imagem e julgamento clínico.

No que se refere a avaliação hormonal, é sugerida que deva ser anual por 4 anos, pois cerca de 4% dos casos podem desenvolver hipersecreção hormonal (de cortisol ou catecolaminas) neste período, sugerindo-se a ocorrência de um platô de incidência após 5 anos (1,6,7,12,13).

A maioria dos especialistas sugerem adrenalectomia unilateral de qualquer tumor que aumentar mais do que 1 cm durante o seguimento. No

entanto, a maioria dos IA que crescem não são malignos. Adrenalectomia também é sugerida para os IAs que tiverem progressão hormonal, ou seja, que se tornarem hormonalmente funcionantes durante o seguimento.

A necessidade, frequência e duração ideal para o seguimento de IA inicialmente diagnosticado como benigno e não funcionante não é bem conhecida, especialmente no que se refere ao seu custo/efetividade, pois ainda não existem estudos prospectivos deste seguimento. Além disso, a exposição a radiação relacionada à TC também deve ser considerada (1, 9). Dessa forma, a frequência de progressão clínica, hormonal e radiológica destes casos é um tema controverso e sua avaliação não é consensual, também não sendo bem conhecidos fatores clínicos, bioquímicos, hormonais e radiológicos que possam estar relacionados com esta progressão e ser úteis para seu seguimento.

Assim, realizamos este estudo com o objetivo de determinar a frequência de progressão clínica, hormonal e radiológica durante o seguimento de pacientes com IA inicialmente diagnosticado como benigno e não funcionante e avaliar fatores clínicos, bioquímicos, hormonais e radiológicos associados à sua progressão hormonal.

PACIENTES E MÉTODOS:

Pacientes:

Foi realizado um estudo de Coorte Prospectivo de 94 pacientes com IAs inicialmente diagnosticados como benignos (adenomas) e não funcionantes e que fizeram acompanhamento com avaliação clínica, bioquímica, hormonal e radiológica de no mínimo 2 anos no ambulatório de

Neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no sul do Brasil, no período entre janeiro de 2001 e maio de 2014.

Acompanhamos ambulatorialmente 139 pacientes com IA. Destes, 38 foram excluídos por não serem adenomas não funcionantes: 18 eram hormonalmente funcionantes, 11 tinham fenótipo suspeito de malignidade, 3 eram hormonalmente funcionantes e tinham fenótipo suspeito de malignidade, 4 eram mielolipomas e 2 tinham insuficiência adrenal por doença granulomatosa infecciosa. Além destes, 2 foram excluídos por não terem realizado avaliação hormonal e outros 5 por não terem realizado o seguimento mínimo de 2 anos. Considerando estes critérios de exclusão, o número total de pacientes selecionados e incluídos no estudo foi de 94 (67,6% do total dos IAs do nosso ambulatório) (**Figura 1**).

Protocolo de Seguimento:

Foi realizada revisão retrospectiva no prontuário eletrônico de todos os 94 casos e também avaliação prospectiva de todos os casos que iniciaram o acompanhamento após 2009, ano em que os autores do estudo desenvolveram o protocolo de pesquisa. As consultas eram semestrais ou anuais, conforme a necessidade estabelecida pelo médico que prestou atendimento ao paciente, consistindo de exame clínico (anamnese e exame físico) e avaliação bioquímica, hormonal e radiológica, conforme protocolo de atendimento ambulatorial destes casos.

Exame Clínico:

Em cada consulta era realizada anamnese dirigida especialmente para presença de sinais e sintomas do excesso ou carência de glicocorticóide e de paroxismos de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), cefaléia, palpitação ou sudorese. Também era realizada anamnese complementar envolvendo aspectos gerais de saúde do paciente, suas comorbidades, medicações em uso, idade, sexo e raça. Dentre as comorbidades, eram avaliadas: alterações da glicose (pré-diabete ou diabetes melito (DM)), dislipidemia (triglicerídeos elevados, HDL reduzido ou LDL elevado), excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), HAS, síndrome metabólica (definida de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde), tabagismo atual ou prévio, etilismo atual ou prévio, baixa massa óssea (osteopenia ou osteoporose), cardiopatia isquêmica (definida por dor torácica anginosa confirmada por Teste de Esforço ou Cintilografia Perfusional do Miocárdio ou Cateterismo Cardíaco; ou Infarto Agudo do Miocárdio prévio ou presença de stent intra-coronariano ou cirurgia de revascularização do miocárdio), insuficiência cardíaca sistólica (definida por fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 50\%$ no Ecocardiograma), insuficiência renal crônica (definida por Depuração da Creatinina Endógena pela equação MDRD < 60 mL/min), doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), cirrose, acidente vascular cerebral (AVC) e neoplasia, entre outras. O exame físico era constituído de ectoscopia, principalmente para a presença de estigmas de Síndrome de Cushing (pletora facial, fragilidade capilar, estrias largas e violáceas, miopatia proximal, giba, gordura supra-clavicular e obesidade centrípeta) ou sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo, oleosidade da pele, acne, calvície androgênica, engrossamento da voz). Também era realizado o exame do aparelho cardiovascular, respiratório, palpação do abdome, medidas de peso, altura, cálculo do índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, pressão arterial e frequência cardíaca, entre outros. Além disso, era avaliado o motivo do exame de imagem realizado onde

encontrou-se o IA, tais como: estadiamento ou investigação de câncer, investigação de dor ou patologia abdominal ou urinária ou avaliação de patologia torácica.

Avaliação Bioquímica:

Dentre os exames bioquímicos de rotina, eram avaliados a cada 6 ou 12 meses, conforme a necessidade: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicerídeos, creatinina, depuração da creatinina endógena (DCE, pela equação MDRD), potássio, sódio, bicarbonato, hemograma, exame qualitativo de urina (EQU) e albuminúria. Se necessário, era realizado também o teste de tolerância à 75g de glicose.

Avaliação Hormonal:

A avaliação hormonal para funcionalidade era realizada anualmente após a primeira avaliação ou a cada 3 ou 6 meses, conforme a necessidade. Ela incluía a dosagem sérica matinal de cortisol, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), aldosterona (A), atividade da renina plasmática (ARP) e relação A/ARP. Nos casos suspeitos de hiperandrogenismo, dosava-se também testosterona total e androstenediona. Também coletavam-se 2 urinas de 24h: uma para dosar cortisolúria e creatininúria e outra para dosar metanefrinas fracionadas urinárias (normetanefrinas e metanefrinas urinárias). Após todas estas coletas, era realizado o teste de supressão com 1 mg de dexametasona noturna (TSD) e dosava-se o cortisol sérico das 8h da manhã. Nos casos duvidosos para SCS, internava-se o paciente para repetição dos exames e coleta do cortisol sérico

da meia-noite. Todos os exames que estivessem alterados eram repetidos em outro momento para confirmar a alteração.

A cortisolúria de 24h foi medida até abril de 2004 por radioimunoensaio (RIA) (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, USA) com coeficientes de variação (CV) intra e inter-ensaio de 8,3% e 9,8%, respectivamente, e limite inferior de detecção (LID) de 0,3 mcg/dL (8.3 nmol/L). O valor normal (VN) era entre 20 e 90 mcg/dL (55–248 nmol/L). De 2004 a março de 2010, a metodologia mudou para imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA) (Modular Analytics E 170, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) com CV intra e inter-ensaio de 1% e 2,8%, respectivamente, e LID de 0,3 mcg/dL (8.3 nmol/L). O VN era entre 36 e 137 mcg/dL (99,5 - 328 nmol/L). De março de 2010 até os dias atuais, a cortisolúria passou a ser medida pelo imunoensaio quimioluminescente (ADVIA Centaur XP Immunoassay System, Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) com CV intra e inter-ensaio de 4,8% e 5,5%, respectivamente, e LID de 0,2 mcg/dL (5,52 nmol/L). O VN era entre 28 e 213 mcg/dL (78 - 587 nmol/L). Pelo fato da cortisolúria ter variado muito seus valores de referência, decidimos criar a variável *relação da cortisolúria*, que é a divisão da medida da cortisolúria em 24h pelo limite superior da normalidade do método de dosagem da cortisolúria, sendo considerado alterado se essa relação fosse > que 1.

O cortisol sérico foi medido através do imunoensaio competitivo quimioluminescente (Automated Chemiluminescence System, Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) com CV intra e inter-ensaio de 6,0% e 8,4%, respectivamente, e LID de 0,2 mcg/dL (5,52 nmol/L). O VN era entre 4,3 e 22,4 mcg/dL (118 – 616 nmol/L).

O ACTH foi medido através do ensaio imunométrico enzimático quimioluminescente (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Gwynedd, UK) com CV intra e inter-ensaio de 9,5% e 10%, respectivamente, e LID de 5 pg/mL (1,1 pmol/L). O VN era entre 10 e 46 pg/mL.

O S-DHEA foi medido através do ensaio imunométrico enzimático quimioluminescente (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Gwynedd, UK) com CV intra e inter-ensaio de 6,5% e 9,3%, respectivamente, e LID de 3 mcg/dL (0,08 μ mol/L). O VN era entre 35 e 430 mcg/dL (0,94 – 11,6 μ mol/L) para mulheres e entre 80 e 560 mcg/dL (2,1 – 15,1 μ mol/L) para homens.

Os fatores de conversão usados foram: cortisol sérico: 1 mcg/dL = 27.6 nmol/L; cortisolúria: 1 mcg/24h = 2.76 nmol/24h; ACTH: 1 pg/mL = 0.22 pmol/L; SDHEA: 1 mcg/dL = 0,027 μ mol/L

As metanefrinas fracionadas em urina de 24h foram medidas pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Chromsystems, Munich, Germany). O detector eletroquímico era o Shimadzu L-ECD-6A, o controlador era o Shimadzu SCL-10A e a bomba para vácuo era o Shimadzu LC-10AD. O CV intra e inter-ensaio foi de 4% e 6%, respectivamente, e LID de 5 mcg/L. O VN das normetanefrinas urinárias era < 390 mcg/24h e o das metanefrinas urinárias era < 320 mcg/24h.

A aldosterona foi medida pelo kit de radioimunensaio (RIE) (Immunotech SAS, Beckman Coulter Company, Marseille, France) com CV intra e inter-ensaio de 9,5% e 10,4%, respectivamente, e LID de 6 pg/mL. O VN era entre 1,0 e 10,5 ng/dL na posição ortostática e entre 3,4 e 27,3 ng/dL na posição supina.

A atividade da renina plasmática foi medida por radioimunoensaio (RIE) (Gammacoat) com CV intra e inter-ensaio de 4,6% e 7,6%, respectivamente, e LID de 0,018 ng/mL . O VN era entre 0,98 e 4,1 ng/mL/h na posição ortostática.

Avaliação Radiológica:

A avaliação radiológica para malignidade era feita através da realização da TC focada em adrenais durante a avaliação inicial e, pelo menos, após 6 a

12 meses dessa primeira TC. Na maioria dos casos, eram realizadas também TCs anuais após isso. Foram usados 3 tomógrafos para esta imagem adrenal: GE BrightSpeed 8 canais, Philips Brilliance CT 16 canais e Toshiba Aquilion 64 canais.

Nesta TC era descrita o fenótipo da imagem: tamanho, lateralidade, margens, realce pelo contraste, presença de calcificações, hemorragia, área cística, invasão local ou hipervascularização da lesão. Também era avaliada a densidade do nódulo adrenal em Unidades Hounsfield (UH) na fase sem contraste, 1 minuto após injeção do contraste (fase portal) e 10 minutos após contraste (fase venosa tardia), além do cálculo do *wash-out* (desimpregnação do contraste) absoluto e relativo em 10 minutos. Também buscavam-se imagens radiológicas prévias realizadas pelo paciente, para avaliar a presença de crescimento do IA.

Exames Adicionais:

Nos casos suspeitos de malignidade ou de doença granulomatosa/infiltrativa, era realizada adrenalectomia unilateral ou biópsia adrenal, com posterior análise anatomo-patológica para definição diagnóstica.

Os exames foram realizados no laboratório central e no Serviço de Radiologia do HCPA, conforme rotina e agendamento prévio. A TC era avaliada e laudada pelos radiologistas deste serviço.

A avaliação de pacientes com IA sempre foi realizada de maneira uniforme na rotina do atendimento assistencial deste ambulatório e muito dos pacientes em seguimento já haviam realizado os exames descritos acima. Isso valida o fato de o estudo ser prospectivo.

Como já descrito acima, as informações adquiridas prospectivamente eram preenchidas no prontuário eletrônico do paciente e em ficha clínica manuscrita. As informações dos pacientes já em seguimento eram obtidas da revisão do prontuário eletrônico.

Critérios de Progressão:

Foi considerada **progressão clínica** o surgimento ou piora significativa das comorbidades: pré-DM ou DM, HAS, dislipidemia (triglicédeos elevados e/ou HDL reduzido e/ou LDL elevado), sobrepeso ou obesidade.

Em relação às alterações da glicose, foi considerado surgimento de pré-DM se glicemia de jejum e hemoglobina glicada (A1c) iniciais normais e progredissem durante o seguimento para glicemia de jejum (GJ) entre 100 e 125 mg/dL ou A1c entre 5,8 e 6,4%; se GJ \geq 126 mg/dL ou A1c \geq 6,5%, era considerado surgimento de DM. Além disso, em alguns casos foi realizado o Teste de Sobrecarga Oral de 75g de glicose, sendo diagnosticado pré-DM se glicemia 2h após entre 140 e 199 mg/dL e DM se \geq 200 mg/dL. Era considerado piora significativa da glicose se paciente com pré-DM progredisse para DM ou se paciente com DM tivesse uma piora de 1% da A1c em relação a sua A1c inicial (14).

Em relação às alterações da pressão arterial (PA), foi considerado surgimento de HAS se PA inicial normal e progredisse durante o seguimento para \geq 140/90 mmHg. Era considerado piora significativa da pressão arterial se PA inicial entre 140/90 e 159/99 mmHg progredisse para \geq 160/100 mmHg ou se PA inicial entre 160/100 e 179/109 mmHg progredisse para \geq 180/110 mmHg (15).

Em relação às alterações do perfil lipídico, foi considerado surgimento de dislipidemia se LDL, triglicerídeos e HDL iniciais normais e progredissem durante o seguimento para LDL > 130 mg/dL (ou > 100 mg/dL se paciente com DM) e/ou triglicerídeos > 150 mg/dL e/ou HDL < 40 mg/dL. Era considerado piora significativa da dislipidemia se houvesse aumento do LDL de 30 mg/dL em relação ao LDL inicial e/ou aumento dos triglicerídeos de 150 – 499 mg/dL para \geq 500 mg/dL (16).

Em relação às alterações do peso, foi considerado surgimento de sobrepeso se IMC inicial normal e progredisse durante o seguimento para IMC entre 25 e 29,9 kg/m²; se IMC \geq 30 kg/m² era considerado surgimento de obesidade. Era considerado piora significativa do peso se paciente aumentasse 5 % do peso em relação ao seu peso inicial durante o seguimento (17).

Foi considerada **progressão hormonal** o surgimento de Síndrome de Cushing Subclínica (SCS), Feocromocitoma (FEO), Hiperaldosteronismo Primário (HAP) ou Hiperandrogenismo (HAN) durante o seguimento.

O diagnóstico de SCS foi definido pela ausência de sinais e/ou sintomas de hipercortisolismo e pela alteração de 2 ou mais dos seguintes testes, em pelo menos 2 dosagens em ocasiões diferentes e sem outra causa para esta alteração: Teste de Supressão com 1 mg Dexametasona noturna (TSD), Cortisolúria em 24 horas, ACTH matinal e Cortisol sérico da meia noite (dosados nos casos duvidosos). Foi considerado alterado: TSD com cortisol sérico das 8h \geq 1,8 mcg/dL, Cortisolúria acima do limite superior da normalidade (Relação da cortisolúria > 1, que é a relação entre a cortisolúria de 24h medida dividida pelo limite superior da cortisolúria do método, pois este foi mudado algumas vezes durante esses 13 anos de seguimento), ACTH < 10 pg/mL e Cortisol sérico da meia noite \geq 7,5 mcg/dL (18, 19).

O diagnóstico de FEO foi realizado através do aumento das Metanefrinas fracionadas em urina de 24 horas (Normetanefrinas ou Metanefrinas urinárias) em 2 vezes ou mais em relação ao limite superior da normalidade, em pelo menos 2 dosagens em ocasiões diferentes e excluindo-se falsos positivos (20, 21).

O diagnóstico de HAP foi realizado em 2 etapas. Primeiramente, fazia-se triagem inicial, que era considerada positiva se Aldosterona maior do que 15 ng/dL e Atividade da Renina Plasmática (ARP) menor do que 1 ng/mL e Relação Aldosterona/ARP > 20 em pelo menos 2 dosagens em ocasiões diferentes. Após isso, era realizado um teste confirmatório: Teste da Infusão Salina ou o Teste da Sobrecarga Oral de Sódio. Era confirmado o diagnóstico se Aldosterona Plasmática maior do que 10 ng/dL após Teste da Infusão Salina ou se Aldosterona Urinária maior do que 12 mcg/24h após o Teste da Sobrecarga Oral de Sódio (22).

O diagnóstico de HAN foi realizado através do aumento de pelo menos um dos androgênios (S-DHEA, Androstenediona ou Testosterona Total) em relação ao limite superior da normalidade, em pelo menos 2 dosagens em ocasiões diferentes e sem outra causa para este aumento (23).

Foi considerada **progressão radiológica** o aumento do tamanho do IA de 0,5 cm em 6 meses ou de 1 cm em 1 ano (6, 7, 19, 24).

Amostra:

Baseando-se numa incidência observada na literatura de 4% de progressão dos IAs, o tamanho amostral estimado, considerando o nível de confiança de 95% e margem de erro absoluta de 5%, é de, no mínimo, 93 pacientes. Para uma incidência de 6%, o tamanho amostral estimado seria de 61 pacientes.

Análise Estatística:

Os dados das variáveis contínuas foram apresentados como média e desvio padrão se normalmente distribuídos ou como mediana e intervalo interquartil se não normalmente distribuídos. Os dados das variáveis categóricas foram apresentados como números e percentual. A avaliação de comparações foi feita pelo Teste t de Student ou Teste Exato de Fisher se variáveis paramétricas ou pelo Teste U de Mann-Whitney se variáveis não paramétricas. A análise multivariada foi realizada através da Regressão Logística. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com um valor de $p < 0,05$. Foi utilizado o Programa Estatístico SPSS 18.0 (IBM SPSS Inc, PASW Statistics 18, Chicago, IL, USA) para análise dos dados.

Aspectos Éticos:

O projeto está de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA. Os participantes do estudo receberam explicações e esclarecimentos e participaram do estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os pesquisadores comprometeram-se em preservar a privacidade dos pacientes cujos dados foram coletados, conforme assinatura do termo de compromisso para utilização de dados.

RESULTADOS

De janeiro de 2001 a maio de 2014, 139 pacientes com IA foram avaliados em nosso ambulatório. Destes, 116 (83,5%) eram IA Não

Funcionantes e 21 (15,1%) eram IA Funcionantes (9,3% tinham SCS; 2,1% Hiperandrogenismo; 1,4% FEO, 1,4% HAP e 0,7% era produtor de cortisol e androgênio. Dois (1,4%) destes 139 pacientes não foram avaliados hormonalmente. Em relação à malignidade, 6 (4,3%) eram Malignos (2,9% tinham Carcinoma Adrenocortical Primário (CAC) e 1,4% Metástase Adrenal). Dos 4 pacientes com CAC, 3 eram funcionantes e 1 era não funcionante.

As etiologias mais frequentes na avaliação inicial dos IA foram: Adenoma Não Funcionante (74,8%), Adenoma Produtor de Cortisol (SCS, 8,6%), CAC (2,8%), Mielolipoma (2,8%), Adenoma Produtor de Androgênios (2,1%), FEO (1,4%), HAP (1,4%), Metástase Adrenal (1,4%), Ganglioneuroma (1,4%) e Insuficiência Adrenal por doença granulomatosa infecciosa (1,4%, sendo um paciente com tuberculose e outro com histoplasmose).

Dos 139 pacientes iniciais, 104 (74,8%) eram IA Benignos (Adenomas) e Não Funcionantes. Destes, 5 realizaram adrenalectomia ao diagnóstico porque tinham fenótipo de imagem suspeito de malignidade e 5 não realizaram o seguimento. Assim, restaram 94 (67,6%) pacientes com Adenomas Não Funcionantes que fizeram o acompanhamento de pelo menos 2 anos (mediana de 5 anos, intervalo de 2 a 13 anos) e foram selecionados para o estudo.

Dos 94 pacientes acompanhados, 56 (59,6%) eram do sexo feminino e tinham média de idade de 59 anos. No início do seguimento, a média da pressão arterial foi 143/87 mmHg, IMC 30,2 kg/m², glicemia de jejum 115 mg/dL, triglicérides 193 mg/dL (mediana), HDL 45 mg/dL e LDL 117 mg/dL. Além disso, muitos pacientes apresentavam comorbidades ao diagnóstico de IA: 75,5% tinham HAS; 26% pré-DM; 32% DM; 72,3% dislipidemia (42,5% triglicérides elevados, 29,7% HDL reduzido e 44,6% LDL elevado); 31,9% sobrepeso; 47,8% obesidade; 60,6% síndrome metabólica; 58,5% tabagismo prévio ou atual; 12,7% cardiopatia isquêmica; 3,2% insuficiência renal crônica; 13,8% DHGNA; 4,2% AVC e 28,7% apresentavam neoplasia extra-adrenal.

O tamanho médio dos IAs foi 2,0 cm e a densidade sem contraste média foi de 5 UH. Quanto à lateralidade, 47 (50%) se localizavam na adrenal esquerda, 25 (26,5%) na adrenal direita e 22 (23,5%) eram bilaterais.

Os motivos mais comuns para a realização de TC abdominal foram: avaliação de sinais/sintomas abdominais (37,2%), estadiamento de câncer (22,3%), avaliação de sinais/sintomas urinários (20,2%) e avaliação de patologia torácica (15,9%).

A **tabela 1** mostra essas características iniciais descritas acima dos 94 pacientes do estudo.

Durante o seguimento destes 94 pacientes, observou-se que 52 (55,3%) apresentaram progressão clínica: 16 (17%) tiveram surgimento ou piora significativa de hiperglicemia (pré-diabete ou DM); 21 (22,3%) de HAS; 19 (20,2%) de dislipidemia e 20 (21,2%) de sobrepeso ou de obesidade (**Figura 2**).

Foi observado também que 6 pacientes (6,4%) apresentaram progressão hormonal (**Figura 3**). A única progressão hormonal diagnosticada foi o surgimento de SCS. Destes 6 casos, 3 progrediram com 24 meses de seguimento, 2 com 48 meses e 1 com 60 meses. Não houve nenhum caso de surgimento de FEO, HAP ou HAN.

Além disso, outros 6 pacientes (6,4%) tiveram progressão radiológica (**Figura 4**). Nenhum deles foi diagnosticado como tumor maligno após análise anatomopatológica da peça cirúrgica da adrenalectomia unilateral, ou seja, todos os 6 pacientes que aumentaram significativamente de tamanho eram tumores benignos (3 eram adenomas atípicos pobres em gordura, 2 adenomas típicos e 1 pseudocisto). Nenhum deles teve mudança no fenótipo da imagem inicial (densidade sem contraste em UH ou wash out), apenas no tamanho. A maioria dos pacientes (46 pacientes, 48,9%) permaneceram com o tamanho estável durante o seguimento. No entanto, 26 (27,6%) tiveram crescimento não

significativo (< 1 cm), 15 (15,9%) tiveram regressão parcial e 1 (1,1%) teve regressão completa.

A fim de avaliar que possíveis fatores poderiam estar associados à progressão hormonal dos pacientes com IA inicialmente diagnosticado como benigno e não funcionante, dividimos os 94 pacientes em 2 grupos para análise: um grupo dos pacientes com progressão hormonal (CPH, $n=6$) e outro sem progressão hormonal (SPH, $n=88$). Foram comparadas muitas variáveis entre esses grupos. A **tabela 2**, apresenta a comparação das características clínicas e bioquímicas; a **tabela 3**, a comparação das comorbidades iniciais; a **tabela 4**, a comparação da avaliação hormonal; a **tabela 5**, a comparação das características radiológicas e a **tabela 6**, mostra a comparação das frequências de progressão clínica e de progressão radiológica entre esses 2 grupos.

Foram considerados fatores estatisticamente significativos associados à progressão hormonal após análise univariada: idade mais jovem ($p = 0,03$); IMC final mais alto ($p = 0,03$); presença de tabagismo prévio ou atual ($p = 0,04$); cardiopatia isquêmica (CI) ($p = 0,02$) ao diagnóstico do IA; ACTH inicial mais baixo ($p = 0,005$); progressão do peso ($p = 0,01$) e progressão clínica geral (que significa progressão do DM e/ou da HAS e/ou da dislipidemia e/ou do peso) ($p = 0,03$).

Algumas variáveis que definiram progressão hormonal também demonstraram-se significativamente diferentes ao final do estudo, como esperado: cortisol final pós 1 mg de dexametasona mais alto ($p = 0,001$); relação da cortisolúria final mais alta ($p = 0,000$); e ACTH final mais baixo ($p = 0,002$).

Outros fatores como, sexo feminino ($p = 0,07$); triglicerídeo final mais elevado ($p = 0,06$); HDL final mais reduzido ($p = 0,08$); e presença de HDL reduzido ($p = 0,06$) ou síndrome metabólica ($p = 0,08$) ao diagnóstico do IA,

demonstraram ter uma tendência a se associarem à progressão hormonal, mas não estatisticamente significativa.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem progressão hormonal em relação à progressão isolada do DM, da HAS e da dislipidemia e à progressão radiológica.

Importante mencionar que todas as variáveis descritas como **variável final** (por exemplo: PAS final, IMC final, triglicerídeos final, HDL final, etc) significam os piores valores encontrados para aquela variável durante o seguimento e não o valor encontrado na última avaliação.

Após análise multivariada, persistiram como fatores estatisticamente significativos associados à progressão hormonal apenas a presença CI ao diagnóstico ($p = 0,03$) e ACTH inicial mais baixo ($p = 0,02$).

Mesmo considerando o limite inferior de detecção do ensaio do ACTH, realizamos uma curva ROC, que demonstrou, usando-se como ponto de corte um ACTH inicial de 7,4 pg/mL, uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 98,2% para progressão hormonal.

DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se uma prevalência de IA benigno (adenoma) e não funcionante de 74,8% (grande maioria dos IAs); maligno de 4,3% e funcionante de 15,1% ao diagnóstico dos 139 casos de IA. Dos malignos, 2,9% eram Carcinoma Adrenocortical Primário e 1,4% eram Metástase em adrenal. Dos funcionantes, 9,3% tinham Síndrome de Cushing Subclínica (SCS); 2,1% Hiperandrogenismo (HAN); 1,4% Feocromocitoma (FEO) e 1,4%

Hiperaldosteronismo Primário (HAP). Esses dados são similares aos encontrados na literatura (5, 9), exceto no que se refere ao HAN, que tem sido raramente descrito. Além disso, foram encontrados 2 casos (1,4%) de IA devido à doença granulomatosa infecciosa (tuberculose e histoplasmose) causando Insuficiência Adrenal Primária, que também é incomum na literatura. Isso ocorre provavelmente porque essas doenças são mais frequentes no Brasil do que em países da Europa e nos Estados Unidos. Dessa forma, achamos importante abordá-las na investigação de IA, principalmente se IA bilateral, dosando-se o cortisol basal, ACTH e S-DHEA.

No presente estudo, 94 pacientes com IA inicialmente diagnosticado como benigno e não funcionante foram avaliados inicialmente e depois seguidos por um período mediano de 5 anos. Geralmente, os estudos acompanham um número bem menor de pacientes com esse diagnóstico (6,18, 24, 25) e por um período mediano bem menor do que 5 anos (6, 19, 24, 25). Há alguns estudos que incluíram no seguimento pacientes que já tinham hipersecreção hormonal ao diagnóstico, diferente do nosso estudo, onde estes casos foram excluídos (6, 18, 19). O estudo de Libè et al (6) por exemplo, acompanhou 64 pacientes por um período mediano de 2 anos; mas destes, 12 tinham SCS ao diagnóstico, ou seja, o número de pacientes benignos e não funcionantes eram 52 na realidade. O estudo de Vassileto et al (18) seguiu 77 pacientes por um período mediano de 5 anos, mas 20 destes pacientes tinham SCS ao diagnóstico, ou seja, 57 eram benignos e não funcionantes. Outros estudos um pouco maiores foram o de Barzon et al (25), com um acompanhamento de 75 pacientes por um período mediano de 4 anos e de Cho et al (24), com um seguimento de 72 pacientes por 2 anos. O maior estudo que encontramos sobre este assunto foi o de Giordano et al (19), que seguiu 102 pacientes com IA benigno e não funcionante (eram 118 pacientes, mas 16 tinham SCS ao diagnóstico), mas por um período mediano menor do que o nosso, de 3 anos. Esse fato faz com que nosso estudo possa ter uma relevância clínica maior, pois acompanhou maior número de pacientes por

tempo maior. Importante frisar que o tempo mediano de seguimento do nosso estudo foi de 5 anos, período em que os estudos demonstram ter um platô de incidência de progressão hormonal (1, 6, 7, 12, 13), ou seja, o momento a partir do qual quase não há progressão hormonal.

Na avaliação inicial, observou-se que a maioria dos pacientes era do sexo feminino (59,6%) e tinha idade mais avançada (média de 59 anos), semelhante a maioria dos estudos sobre IA (11). Em média, esses pacientes eram hipertensos leves, obesos, pré-diabéticos e hipertrigliceridêmicos ao diagnóstico, já demonstrando que eram pacientes com vários fatores de risco cardiovascular, mesmo sendo portadores de adenomas não funcionantes. As comorbidades presentes ao diagnóstico eram mais prevalentes do que encontradas na população em geral: 80% tinham excesso de peso (sobrepeso ou obesidade); 75,5% HAS; 72,3% dislipidemia; 60,6% síndrome metabólica (SM); 58,5% tabagismo prévio ou atual e 32% diabetes melito tipo 2 (DM2). Na população geral, essas comorbidades correspondem, respectivamente, a cerca de 38% de excesso de peso (26), 30% de HAS (27), 20% de dislipidemia, 22% de SM (28), 20% de tabagismo e 8% de DM2 (29). Isso nos demonstra que os IA benignos e não funcionantes estão associados com estes fatores de risco cardiovascular. No entanto, não podemos inferir que o IA seja um fator de risco, pois esse estudo não tem poder para tal. Somente podemos inferir que o IA se associa com fatores de risco cardiovascular. Além disso, estes pacientes apresentam uma prevalência elevada de cardiopatia isquêmica já ao diagnóstico (12,7%), e também de neoplasia extra-adrenal (28,7%). O tamanho médio foi de 2 cm e a densidade sem contraste média foi de 5 UH, corroborando o fato de exibirem IA benigno, cujas características principais são tamanho < 4 cm e densidade sem contraste < 10 UH (4). A localização do IA foi maior na adrenal esquerda (50% dos casos), diferente do sugerido na literatura, que não mostra diferença na localização do IA. Além disso,

encontramos 23,5% dos IA sendo bilaterais, sendo que na literatura, a frequência é de 10 a 15% (30).

Durante o seguimento destes 94 pacientes, demonstrou-se que 55,3% apresentaram progressão clínica; 6,4% progressão hormonal e 6,4% progressão radiológica.

A literatura atual dificilmente aborda a progressão clínica do IA e vimos que ela foi muito frequente em nossa casuística (55,3%), tendo 17% de surgimento ou progressão de hiperglicemia (pré-DM ou DM); 22,3% de HAS; 20,2% de dislipidemia (triglicérides elevados, HDL reduzido ou LDL elevado) e 21,2% de excesso de peso (sobrepeso ou obesidade). Ou seja, durante o seguimento dos IA benignos e não funcionantes, em cerca de metade dos casos haverá piora de pelo menos um fator de risco cardiovascular. Dessa forma, avaliar, diagnosticar e tratar alguma progressão clínica em IA é importante. Um dos poucos estudos que avaliou a progressão clínica em adenomas não funcionantes foi o de Giordano et al (19), que encontrou progressão clínica baixa, de 22%.

Como já mencionado acima, 6,4% dos pacientes tiveram progressão hormonal, semelhante à literatura atual (1, 6, 7, 12, 13). No entanto, todos os 6 casos tiveram surgimento de SCS e nenhum de FEO, HAP ou HAN, dados diferentes do sugerido na literatura, que também tem observado surgimento de FEO. No entanto, a grande maioria das progressões hormonais descritas em vários estudos é para SCS. Barzon et al (25) reportou progressão hormonal em cerca de 8% dos casos durante o seu seguimento, a maioria para SCS (4 para SCS e 2 para FEO). Cho et al (24) reportou progressão de cerca de 4,2% (2 para SCS e 1 para FEO). Importante lembrar também que a definição de SCS ainda é controversa na literatura, devido aos diferentes critérios diagnósticos utilizados nos diferentes estudos. Embora o National Institutes of Health (NIH) recomende cortisol sérico das 8h após 1 mg de dexametasona noturno ≥ 5

mcg/dL para o diagnóstico de SCS, nós utilizamos ponto de corte um pouco menor ($\geq 1,8$ mcg/dL), de acordo com o que é recomendado pela diretriz para Síndrome de Cushing da Endocrine Society, no sentido de diminuir falsos negativos na triagem para SCS (31).

Além disso, foi identificado que 6,4% dos pacientes tiveram progressão radiológica, ou seja, tiveram crescimento da lesão ≥ 1 cm em 1 ano, e nenhum deles sofreu transformação maligna. Dos 6 casos, 3 foram adenomas atípicos (pobres em gordura no citoplasma), 2 adenomas típicos (ricos em gordura no citoplasma) e 1 pseudo-cisto após avaliação do anatomopatológico da peça cirúrgica da adrenalectomia unilateral. Este achado é similar ao que tem sido observado em estudos mais atuais de IA, sendo muito rara a malignização do IA durante o acompanhamento (9, 19, 24).

Dentre os 6 pacientes que tiveram progressão hormonal, encontramos alguns fatores estatisticamente significativos associados à esta progressão, após análise univariada: idade mais jovem ($p = 0,03$); presença de tabagismo prévio ou atual ($p = 0,04$) e cardiopatia isquêmica ($p = 0,02$) ao diagnóstico do IA; ACTH inicial mais baixo ($p = 0,005$); IMC final mais alto ($p = 0,03$); progressão do peso ($p = 0,01$) e progressão clínica geral ($p = 0,03$). Após análise multivariada, apenas a presença de CI ao diagnóstico e ACTH inicial mais baixo persistiram sendo estatisticamente significativos.

Um aspecto muito importante a ser enfatizado é que os grupos com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH) eram semelhantes do ponto de vista hormonal no início do seguimento, como demonstrado na tabela 4 (cortisol pós 1 mg de dexametasona, relação da cortisolúria e S-DHEA semelhantes). No entanto, no final, o cortisol pós 1 mg de dexametasona e a cortisolúria eram estatisticamente diferentes, confirmando o grupo com progressão hormonal para SCS. A única alteração hormonal que já era diferente no início do seguimento era o ACTH mais baixo

no grupo CPH, demonstrando que este é um fator precoce que pode identificar quem poderá apresentar progressão hormonal. Neste sentido, é importante frisar que estes pacientes tinham apenas o ACTH baixo e mais nenhum outro critério para o diagnóstico de SCS no início do seguimento. Devemos assinalar ainda que estes casos suspeitos eram internados para realizar nova avaliação para SCS, incluindo a dosagem de cortisol sérico da meia noite, sendo assim afastada a possibilidade de que os mesmos já tivessem SCS no início do seguimento.

Estudos avaliando estes fatores associados à progressão hormonal de IA inicialmente benigno e não funcionante são escassos na literatura e o nosso estudo é um dos poucos abordando o tema. Evidenciar que fatores se associam a progressão dos IA é importante, pois direciona em quais pacientes necessitamos de avaliação clínica, bioquímica e hormonal mais frequente e cuidadosa.

CONCLUSÕES

Nossos resultados da avaliação inicial de IA são semelhantes aos achados na literatura. Observamos que a grande maioria dos IA são inicialmente benignos e não funcionantes, mas uma parcela importante é hormonalmente funcionante (15,1%) ou maligna (4,3%), tendo repercussão clínica significativa, pois aumenta a morbi-mortalidade. Dessa forma, nossos dados reforçam a recomendação atual de avaliação inicial de todos pacientes com IA, a fim de identificar casos que se beneficiarão de tratamento imediato.

Adicionalmente, nossos dados demonstram que a maioria dos pacientes com IA inicialmente benigno e não funcionante (cerca de 87%) não terá

progressão hormonal ou radiológica durante o seguimento. Apenas 6,4% terão progressão hormonal, todos para SCS, e 6,4% progressão radiológica, todos sem evidência de malignidade na avaliação após adrenalectomia. Dessa forma, a avaliação hormonal e radiológica inicial do IA é mais importante do que a avaliação durante o seguimento, pois é muito baixa a frequência de progressão hormonal e quase nula a frequência de malignização.

Concluimos que idade mais jovem; presença de tabagismo prévio ou atual ou cardiopatia isquêmica ao diagnóstico do IA; ACTH inicial baixo; e progressão do peso são potenciais fatores associados a progressão hormonal para SCS de IA inicialmente benigno e não funcionante. Dentre estes fatores, ressalta-se a grande importância da cardiopatia isquêmica ao diagnóstico e ACTH inicial baixo. No entanto, estudos sobre esses fatores associados à progressão hormonal ainda são escassos, necessitando de dados adicionais para melhor evidenciá-los.

Além disso, achamos que o acompanhamento com dosagens hormonais anuais por pelo menos 5 anos, e de exames de imagem anuais por no mínimo 2 anos, que vêm sendo recomendado para todos os pacientes com IA, deve ser revisto. Consideramos que poderia ser adequado avaliar anualmente apenas os casos que tivessem algum fator associado à progressão hormonal. E essa avaliação hormonal anual poderia incluir apenas dosagens hormonais para SCS, visto que é muito raro o surgimento de FEO, HAP ou HAN durante o seguimento de IA. Outra consideração importante é a possibilidade de redução do número de TCs a serem realizadas durante o seguimento, uma vez que há risco cumulativo não desprezível de irradiação e estes exames não têm demonstrado progressão para malignidade. Assim, um exame inicial com fenótipo de imagem tipicamente benigno poderia dispensar a repetição da TC, sendo acompanhado apenas no que se refere à progressão hormonal, principalmente se estiverem associados aos fatores associados à progressão

hormonal aqui demonstrados. Neste sentido acreditamos que este estudo contribui decisivamente para uma nova abordagem de acompanhamento dos IAs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601.
2. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:851.
3. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:298.
4. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138:424.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:637.
6. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:489.
7. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma: follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:419.
8. Tsvetov G, Shimon I, Benbassat C. Adrenal incidentaloma: clinical characteristics and comparison between patients with and without extraadrenal malignancy. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:647.
9. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009; 161:513.
10. Terzolo M, Osella G, Alr` A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 1998; 48:89.
11. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* 1995; 16:460.

12. Gopan T, Remer R, Hamrahian A. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Clev Clin J Medic* 2006; 73(6):561.
13. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT. *J Am Coll Radiol* 2010; 7:754
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(1):S62.
15. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.
17. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998; 6(2):51S.
18. Vassilatou E, Vryonidou S, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 2009; 70(5):674.
19. Giordano R, Marianazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:779.
20. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427.
21. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma

metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:553.

22. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol* 2008; 93:3266.

23. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery* 2004; 136(6):1192.

24. Cho YY, Suh S, Joung JY, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med* 2013; 28:557.

25. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:520.

26. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766.

27. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303:2043.

28. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356.

29. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009; 32:287.

30. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47:279.

31. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526.

Tabela 1: Características iniciais dos pacientes com IA benigno não funcionante (n= 94)

Característica	Valor*
Sexo Feminino (%)	59,6
Idade (anos)	59,0 ± 10,0
PAS (mmHg)	143,1 ± 26,4
PAD (mmHg)	87,5 ± 14,5
Peso (kg)	79,5 ± 14,4
IMC (kg/m ²)	30,2 ± 5,3
Glicemia jejum (mg/dL)	115,7 ± 47,5
Hemoglobina glicada (%)	6,4 ± 1,6
Triglicerídeos (mg/dL)	193,5 (35 – 2136)
HDL (mg/dL)	45,8 ± 10,7
LDL (mg/dL)	117,4 ± 33,3
DCE (mL/min) – Equação MDRD	92,2 ± 22,5
HAS (%)	75,5
Pré-DM (%)	26
DM (%)	32
Dislipidemia (%)	72,3
Triglicerídeos alto (%)	42,5
HDL baixo (%)	29,7
LDL alto (%)	44,6
Sobrepeso (%)	31,9
Obesidade (%)	47,8
Síndrome Metabólica (%)	60,6
Tabagismo prévio ou atual (%)	58,5
Cardiopatia Isquêmica (%)	12,7
Insuficiência Renal Crônica (%)	3,2
DHGNA (%)	13,8
Acidente Vascular Cerebral (%)	4,2
Neoplasia Extra-adrenal (%)	28,7
Tamanho (cm)	2,0 ± 0,5
Densidade sem contraste (UH)	5,1 ± 10,8
Tempo de seguimento (mediana em anos)	5 (2 – 13)

Valores são apresentados como percentual (%) ou média ± desvio padrão ou mediana (intervalo)

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; IMC, índice de massa corporal; DCE, depuração da creatinina endógena HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; UH, unidades Hounsfield

Tabela 2: Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n = 94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH):

Variável	CPH (n = 6)	SPH (n = 88)	p
Idade (anos)*	50,5 ± 8,6	59,6 ± 9,9	0,03
Sexo Feminino (%)	100	56,8	0,07
PAS inicial (mmHg)	157 ± 28,8	142,2 ± 26,1	0,19
PAS final ¹ (mmHg)	161,6 ± 25,6	145,7 ± 20,9	0,14
PAD inicial (mmHg)	89,3 ± 8,1	87,4 ± 14,9	0,44
PAD final ¹ (mmHg)	88,3 ± 11,6	89,5 ± 11,5	0,96
Peso inicial (kg)	82 ± 5,4	79,3 ± 14,8	0,37
Peso final ¹ (kg)	86,2 ± 6,1	80,8 ± 13,7	0,20
IMC inicial (kg/m ²)	33,1 ± 2,4	30,0 ± 5,4	0,11
IMC final ¹ (kg/m ²)*	34,8 ± 2,8	30,4 ± 5,3	0,03
Glicemia jejum inicial (mg/dL)	141 ± 94,1	113,9 ± 42,9	0,51
Glicemia jejum final ¹ (mg/dL)	143 ± 74,9	134,2 ± 76,3	0,56
Hemoglobina glicada inicial (%)	7,0 ± 2,5	6,4 ± 1,6	0,72
Hemoglobina glicada final ¹ (%)	7,6 ± 1,9	7,8 ± 2,3	0,95
Triglicerídeos inicial (mg/dL)	190,5 (100 – 348)	193,7 (35 – 2136)	0,30
Triglicerídeos final ¹ (mg/dL)	251,5 (107 – 338)	198,2 (53 – 1097)	0,06
HDL inicial (mg/dL)	41,5 ± 7,0	46,1 ± 10,9	0,23
HDL final ¹ (mg/dL)	36,1 ± 7,2	43,1 ± 10,9	0,08
LDL inicial (mg/dL)	104 ± 32,3	118,5 ± 33,4	0,19
LDL final ¹ (mg/dL)	128,5 ± 29,7	128,6 ± 40,6	0,77
DCE inicial (mL/min) – MDRD	103,1 ± 17,1	91,4 ± 22,8	0,14
DCE final ¹ (mL/min) – MDRD	82,1 ± 17,4	83,8 ± 25,0	0,80
Potássio inicial (mEq/L)	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,4	0,40
Potássio final ¹ (mEq/L)	4,4 ± 0,8	4,4 ± 0,3	0,87
Sódio inicial (mEq/L)	140,8 ± 4,0	140,9 ± 2,7	0,50
Sódio final ¹ (mEq/L)	139,8 ± 3,5	141,2 ± 2,5	0,44
Estigmas de Cushing (%)	33,3	11,3	0,16
Paroxismos de Feocromocitoma (%)	33,3	10,2	0,14
Hipocalcemia (%)	16,6	0	0,06
Hiperandrogenismo (%)	0	2,2	1,00
Tempo de seguimento (mediana, anos)	7 (3 – 13)	5 (2 – 12)	0,09

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; IMC, índice de massa corporal; DCE, depuração da creatinina endógena.

¹ Variável final (PAS final, IMC final, HDL final...): significa o pior valor encontrado para aquela variável durante o seguimento e não o valor encontrado na última avaliação

* Diferença estatisticamente significativa

Tabela 3: Comorbidades iniciais dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH):

Variável	CPH (n = 6)	SPH (n = 88)	P
	% de pacientes	% de pacientes	
HAS	83,3	75	1,00
Pré-DM	16,6	27,2	1,00
DM	33,3	31,8	1,00
Alteração da glicose ¹	50	59	0,69
Triglicerídeos elevados	66,6	40,9	0,39
HDL reduzido	66,6	27,2	0,06
LDL elevado	50	44,3	1,00
Dislipidemia ²	83,3	71,5	1,00
Sobrepeso	16,6	32,9	0,66
Obesidade	83,3	45,4	0,10
Excesso de Peso ³	100	78,4	0,34
Síndrome Metabólica	100	57,9	0,08
Tabagismo prévio ou atual*	100	55,6	0,04
Osteopenia	33,3	53,1	0,60
Osteoporose	33,3	18,7	0,49
Baixa Massa Óssea ⁴	66,6	71,8	1,00
Cardiopatia Isquêmica*	50	10,2	0,02
Insuficiência Cardíaca Sistólica	0	3,4	1,00
Doença Renal Crônica	0	3,4	1,00
DHGNA	33,3	12,5	0,19
Cirrose	16,6	2,2	0,18
AVC	0	4,5	1,00
Neoplasia Extra-adrenal	33,3	28,4	1,00

HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; AVC, acidente vascular cerebral

1 Alteração da glicose = Pré-DM ou DM

2 Dislipidemia = Triglicerídeos elevados e/ou HDL reduzido e/ou LDL elevado

3 Excesso de peso = Sobrepeso ou Obesidade

4 Baixa Massa Óssea = Osteopenia e/ou Osteoporose

* Diferença estatisticamente significativa

Tabela 4: Avaliação hormonal dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH):

Variável	CPH (n = 6)	SPH (n = 88)	p
Cortisol pós 1mg de Dexametasona inicial (mcg/dL)	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,6	0,69
Cortisol pós 1mg de Dexametasona final ¹ (mcg/dL)*	6,6 ± 6,0	1,3 ± 0,7	0,001
Relação da Cortisolúria ² inicial (mcg/24h)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,5	0,65
Relação da Cortisolúria ² final ¹ (mcg/24h)*	1,3 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,000
ACTH inicial (pg/mL)*	8,6 ± 5,3	20,4 ± 10,7	0,005
ACTH final ¹ (pg/mL)*	7,4 ± 3,1	20,3 ± 12,3	0,002
S-DHEA inicial (ng/mL)	51,8 (19,5 – 110)	89,5 (14 – 380)	0,45
S-DHEA final ¹ (ng/mL)	39,6 (18 – 56)	61,1 (14 – 390)	0,63
Cortisol matinal inicial (mcg/dL)	12,5 ± 6,1	14,4 ± 4,7	0,34
Cortisol matinal final ¹ (mcg/dL)	16,6 ± 5,3	15,5 ± 5,5	0,58
Normetanefrinas urinárias inicial (mcg/24h)	336 ± 19,8	324 ± 155,7	0,72
Normetanefrinas urinárias final ¹ (mcg/24h)	230,2 ± 151,9	318,9 ± 184,6	0,22
Metanefrinas urinárias inicial (mcg/24h)	66,5 ± 17,6	80,7 ± 42,5	0,67
Metanefrinas urinárias final ¹ (mcg/24h)	120 ± 81,4	111,9 ± 89,5	0,74
Aldosterona inicial (ng/dL)	9,3 ± 3,1	11,8 ± 9,0	0,62
Aldosterona final ¹ (ng/dL)	10,5 ± 11,8	9,5 ± 7,3	0,75
Atividade da Renina inicial (ng/mL/h)	4,7 ± 6,6	4,1 ± 9,5	0,99
Atividade da Renina final ¹ (ng/mL/h)	4,9 ± 7,6	5,5 ± 10,7	0,90
Relação A/R inicial	15,6 ± 18,0	16,6 ± 21,3	0,83
Relação A/R final ¹	13,9 ± 15,4	12,4 ± 14,9	0,76

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; S-DHEA, sulfato de dehidroepiandrosterona; A/R, aldosterona / atividade da renina

1 Variável final (por exemplo: PAS final, IMC final, HDL final...): significa o pior valor encontrado para aquela variável durante o seguimento e não o valor encontrado na última avaliação

2 Relação da Cortisolúria = medida da cortisolúria em 24h / limite superior da normalidade do método de dosagem da cortisolúria

* Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5: Características radiológicas dos pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH):

Variável	CPH (n = 6)	SPH (n = 88)	p
Tamanho (maior diâmetro, em cm)	2,3 ± 0,4	2,0 ± 0,8	0,15
Densidade sem contraste (UH)	6,1 ± 14,2	5,0 ± 10,6	0,90
Wash Out Relativo (média em %)	45,3 ± 41,7	59,4 ± 16,1	0,65
Wash Out Relativo Rápido (%)	66,6	92,8	0,24
Wash Out Absoluto Rápido (%)	75	96	0,20
Fenótipo suspeito (%)	33,3	11,3	0,17

UH, unidades Hounsfield

Tabela 6: Frequência de progressão clínica e progressão radiológica de pacientes com IA benigno e não funcionante (n=94) com progressão hormonal (CPH) e sem progressão hormonal (SPH):

Variável	CPH (n = 6)	SPH (n = 88)	p
Progressão Clínica geral (%)*	100	52,2	0,03
Progressão da Hiperglicemia (%)	33,3	15,9	0,27
Progressão da HAS (%)	33,3	21,5	0,61
Progressão da Dislipidemia (%)	50	18,1	0,09
Progressão do Peso (%)*	66,6	18,1	0,01
Progressão Radiológica (%)	0	6,8	1,00

HAS, hipertensão arterial sistêmica

* Diferença estatisticamente significativa

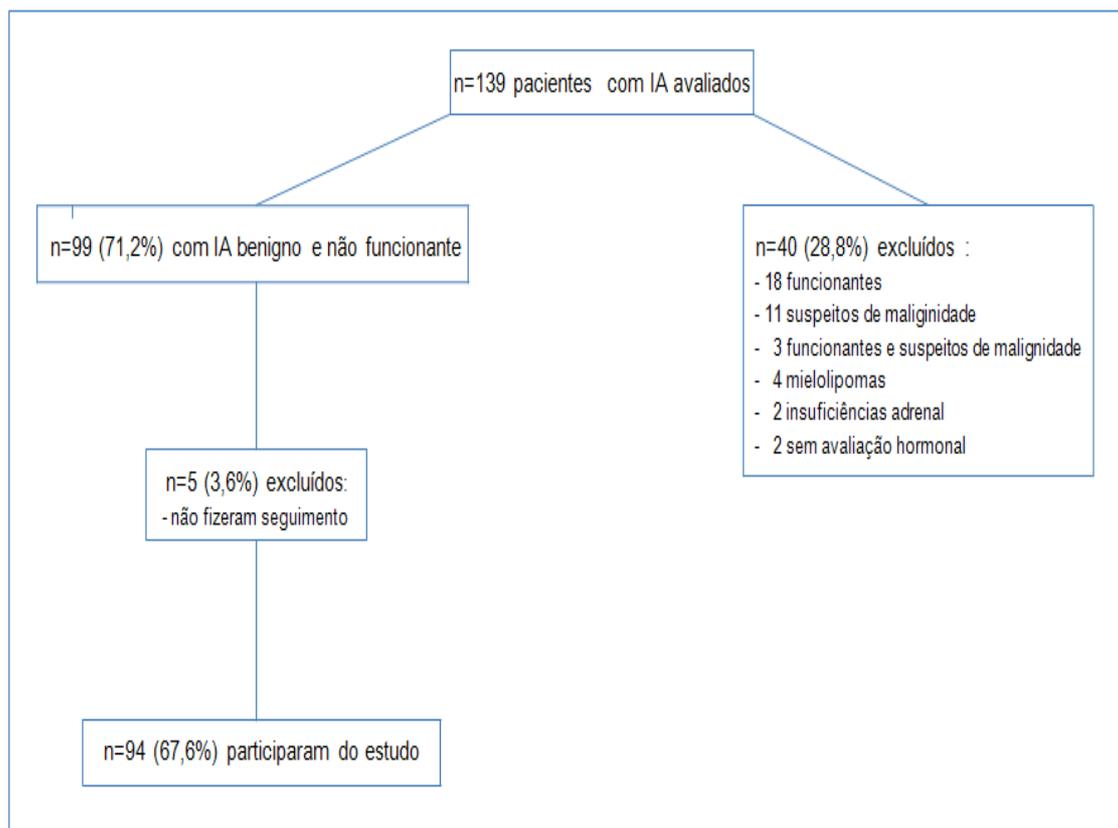


Figura 1: Fluxograma dos pacientes com Incidentaloma Adrenal incluídos no estudo

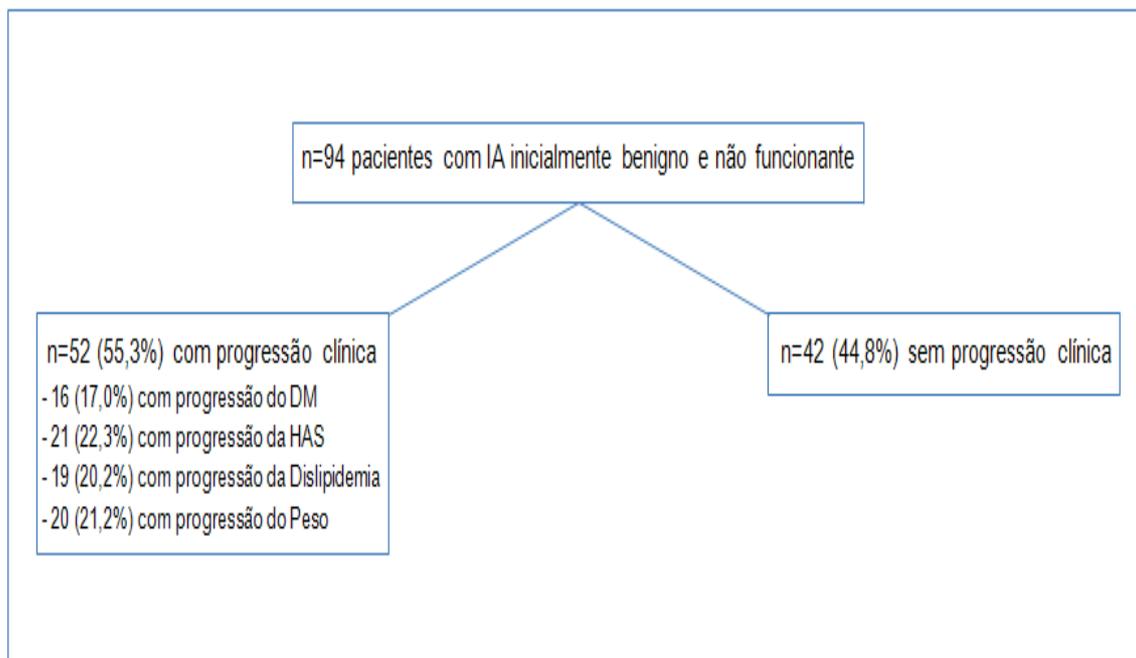


Figura 2: Progressão Clínica do Incidentaloma Adrenal

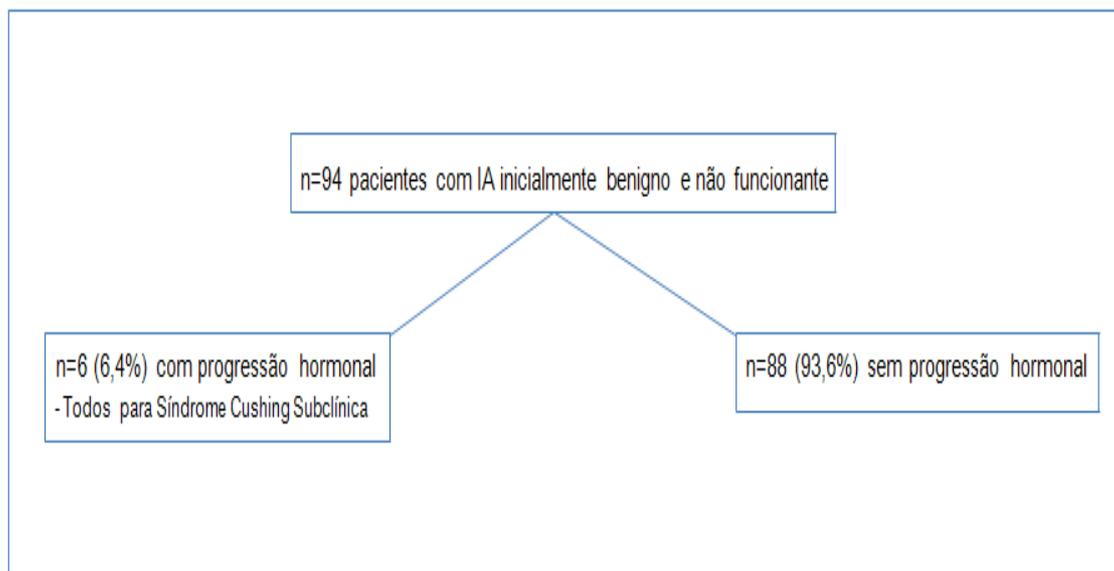


Figura 3: Progressão Hormonal do Incidentaloma Adrenal

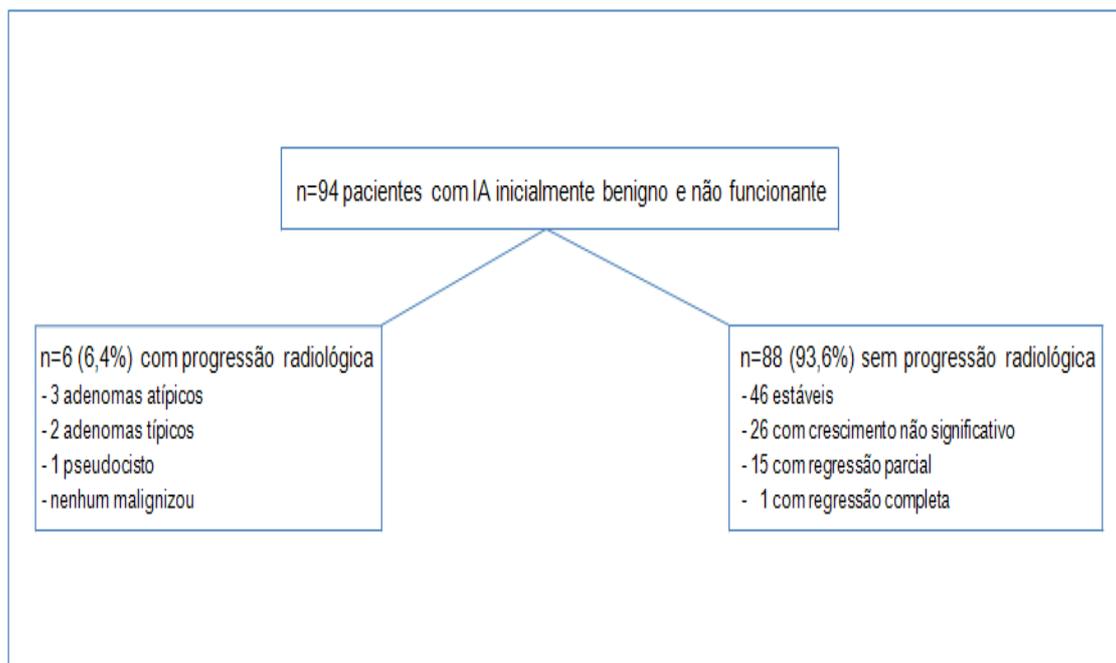


Figura 4: Progressão Radiológica do Incidentaloma Adrenal

Capítulo II

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS:

Clinical, Hormonal and Radiologic Progression of Benign and Nonfunctional Adrenal Incidentaloma

Clinical, Hormonal and Radiologic Progression of Benign and Nonfunctional Adrenal Incidentaloma

Key words: Adrenal incidentaloma; Adrenal adenoma; Subclinical Cushing syndrome; Pheochromocytoma; Primary Hyperaldosteronism.

Alex Pospich Cioffi ¹

Mauro Antônio Czepielewski ^{1,2}

¹ Postgraduate Program in Medical Sciences: Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Endocrine Division of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Disclosure Summary: The authors have no relevant conflict of interest to disclose.

Corresponding Author:

Mauro A. Czepielewski

Endocrinology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

2350, Rua: Ramiro Barcelos, número:12, 4º andar

CEP 90035-003- Porto Alegre - RS - Brazil

E-mail: maurocze@terra.com.br

Phone: + 5551 3359-8127 Fax: + 5551 3359-8777

ABSTRACT

Introduction: The progression of Adrenal Incidentaloma (AI) initially diagnosed as benign and non-functional is a controversial topic, and its evaluation is not consensual. Little is known about the clinical, biochemical, hormonal and radiologic factors that may be useful to follow it up.

Objectives: 1. To determine the frequency of clinical, hormonal and radiologic progression of patients with AI initially diagnosed as benign and nonfunctional. 2. To evaluate clinical, biochemical, hormonal and radiologic factors associated with hormonal progression.

Patients and Methods: Retrospective/prospective cohort study of patients with an initially benign and nonfunctional AI involving clinical and anthropometric data, comorbidities (impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, hypertension (HTN), dyslipidemia, excess weight, and others); biochemical evaluation (fasting glycemia, glycated hemoglobin, total cholesterol and fractions, triglycerides, creatinine, sodium potassium, bicarbonate, and others); hormonal evaluation (morning serum cortisol, DHEA-S, ACTH, 24-hour urinary free cortisol, 1 mg dexamethasone suppression test, 24-hour urinary fractionated metanephrines, aldosterone and plasma renin activity) and radiologic evaluation (Computed Tomography (CT) of the adrenal glands) and follow up longer than 2 years with periodical reevaluation of the clinical, biochemical, hormonal and radiologic data on the patients. The following were considered: 1. Clinical Progression (CP): onset or worsening of comorbidities; 2. Hormonal Progression (HP): onset of Subclinical Cushing Syndrome (SCS), Pheochromocytoma (PHEO), Primary Hyperaldosteronism (PHA), or Hyperandrogenism (HAN); 3. Radiologic Progression (RP): increase in lesion size ≥ 1 cm in 1 year. The comparisons were evaluated using the Student t, Fischer or Mann-Whitney test, depending on the variables analyzed, considering $p < 0.05$. Multivariate analysis was performed with Logistic Regression.

Results: Ninety-four patients with non-functional AI with a benign image were evaluated. They were selected from 139 patients who were followed for a median period of 5 years (range 2-13) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Of these, 52 (55.3%) presented CP: onset or worsened hyperglycemia (17%), HTN (22.3%), dyslipidemia (20.2%) and excess weight (21.2%); 6 (6.4%) had PH: all had an onset of SCS and no progression to PHEO, PHA or HAN; 6 (6.4%) presented RP: all had adenomas and no progression to Adrenocortical Carcinoma. Comparing patients with (n=6) and without (n=88) HP, as regards clinical, biochemical, hormonal and radiologic variables, and CP and RP among these 2 groups, we see statistically significant differences after univariate analysis for: younger age (p=0.03); higher final BMI (p=0.03); presence of previous or current smoking (p=0.04); ischemic cardiopathy (IC) (p=0.02) at diagnosis of AI; lower initial ACTH (p=0.005); weight progression (p=0.01) and general clinical progression (p=0.03). After multivariate analysis, only the presence of IC at diagnosis (p=0.03) and lower initial ACTH (p=0.02) remained statistically significant factors associated with hormonal progression.

Conclusions: Most of the AI (87%) did not present HP or RP. Only 6.4% had HP, and all were to SCS; and 6.4% had RP, without progressing to malignancy. We observed that factors associated with HP were the presence of IC at diagnosis of AI and lower initial ACTH. Thus our data suggest that the AI may be followed hormonally, especially for SCS, since we did not see any progression to PHEO, PHA and HAN. The need for control CT must also be re-evaluated, since we did not observe a malignant transformation in any case of RP.

INTRODUCTION

Adrenal Incidentaloma (AI) is defined as any adrenal mass lesion greater than 1 cm in diameter, discovered incidentally during an imaging study performed to assess pathologies unrelated to the adrenal glands (1). It is a prevalent endocrine study which has been increasingly diagnosed due to the growing use and improved quality of imaging examinations (2). Data in the literature show a current prevalence of about 4% (3). The main objective of the initial evaluation of AI, performed by assessing the phenotype of the radiologic image and the hormone dosages is to diagnose malignancy: Primary Adrenocortical Carcinoma or metastases to the adrenal gland; or hormonal functionality: Subclinical Cushing Syndrome (SCS), Pheochromocytoma (PHEO), Primary Hyperaldosteronism (PHA), or Hyperandrogenism (HAN), which are the minority of cases but require immediate treatment since they can increase the patient's morbidity and mortality (4).

However, the most common cause of AI is the Nonfunctional Adrenal Adenoma (about 80% of cases) (5), for which the only management is follow up with repeated hormone dosages and imaging exams in order to diagnose a possible beginning of hormone hypersecretion or a growth of the lesion suggesting malignancy.

The great majority of the AI classified as benign at diagnosis remain stable in the follow up. In these patients follow up studies of about 4 years show that 5 to 29% grow more than 1 cm, or another mass appears in the contralateral adrenal gland (6, 7). However, the limit of mass increase to be classified as significant is as yet uncertain. It is known that most slow-growing AI are not malignant. Recent reviews found only 2 cases of malignancy detected at follow up, where AI was initially characterized as benign: a Non-Hodgkin Lymphoma (6), and a Renal Carcinoma Metastases (8). Hence, the risk of an untreated AI initially classified as benign presenting a malignant transformation during follow up appears very low, less than 1 in 1000 (9).

An initially nonfunctional AI (which does not present hormone hypersecretion at diagnosis) may progress to a functional AI during follow up (1). The hormone secretion most commonly detected in this situation is cortisol, leading to SCS, with a very variable prevalence (0 to 11% of cases). The onset of catecholamine hypersecretion (Pheochromocytoma) or Aldosterone (Primary Hyperaldosteronism) appears very rare (10).

Hence, currently it is suggested that follow up be performed with Computed Tomography (CT) focusing on the Adrenals 3 or 6 months after the initial image to reassess the possibility of malignancy. If the image phenotype presents a borderline suspicion for malignancy, the exam should be repeated 3 months later. However, if the initial phenotype is very characteristic of benignity, the image can be repeated only after 24 months (1,11). It is thus suggested that the decision to obtain additional images (6, 12 and 24 months after the initial image) should be guided by the patient's clinical status, image phenotype, and clinical judgment.

As regards hormone evaluation, it is suggested that it be annual for 4 years, since around 4% of the cases may develop hormone hypersecretion (of cortisol or catecholamines) during this period, suggesting that a plateau in its incidence occurs after 5 years (1,6,7,12,13).

Most specialists suggest a unilateral adrenalectomy of any tumor that increases more than 1 cm during follow up. However, most of the AI that grow are not malignant. Adrenalectomy is also suggested for AI that present hormonal progression, ie., that become hormonally functional during follow up.

The need, frequency and ideal duration for the follow up of AI initially diagnosed as benign and nonfunctional is not well known, especially as regards its cost effectiveness, since so far there have been no prospective studies of this follow up. Moreover, exposure to CT-related radiation must also be taken into account (1, 9). Hence, the frequency of clinical, hormonal and radiologic progression of these cases is a controversial issue and their evaluation is also not consensual, and clinical, biochemical, hormonal and radiologic factors that

may be related to this progression and useful for its follow up are also not well-known.

Therefore we performed this study to determine the frequency of clinical, hormonal and radiologic progression during the follow up of patients with AI initially diagnosed as benign and nonfunctional, and to evaluate clinical, biochemical, hormonal and radiologic factors that may be associated with its hormonal progression.

PATIENTS AND METHODS

Patients:

A Retrospective/Prospective Cohort study was performed of 94 patients with AI initially diagnosed as benign (adenomas) and nonfunctional, who were followed with a clinical, biochemical, hormonal and radiologic evaluation for at least 2 years in the department of Neuroendocrinology at Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), in the south of Brazil, between January 2001 and May 2014.

At our department we followed 139 patients with AI. Thirty-eight of them were excluded because they were not benign and/or nonfunctional: 18 were hormonally functional, 11 had a phenotype with suspected malignancy, 3 were hormonally functional and had a phenotype with suspected malignancy, 4 were myelolipomas and 2 had adrenal insufficiency due to infectious granulomatous disease. In addition, 2 were excluded because they had not undergone a hormone evaluation and 5 other because they had not undergone the minimum follow up of 2 years. Considering these exclusion criteria, the total number of patients eligible for the study was 94 (67.6% of the total of the AI at our department) (**Figure 1**).

Follow up Protocol:

A prospective review of the electronic records of all 94 cases was performed as well as a prospective evaluation of all cases whose follow up began after 2009, the year in which all the authors of the study developed the research protocol. The visits were six-monthly or annual, depending on the need established by the medical doctor who saw the patient, consisting of a clinical examination (history and physical examination) and biochemical, hormonal and radiologic exam, according to a protocol for outpatient care in these cases.

Clinical Examination:

At each visit a history was taken, directed specifically at the presence of signs and symptoms of excess or lack of glucocorticoid and paroxysms of Hypertension (HTN), headache, palpitation or sweating. A complementary history was also taken involving general aspects of the patient's health, comorbidities, medications they were using, age, sex and ethnicity. The following comorbidities were evaluated: glucose alterations (impaired glucose tolerance (IGT) or diabetes mellitus (DM), dyslipidemia (high triglycerides, low HDL or high LDL), excess weight (overweight or obesity), HTN, metabolic syndrome (defined according to the World Health Organization criteria), current or previous smoking, current or previous alcoholism, low bone mass (osteopenia or osteoporosis), ischemic cardiopathy (defined by anginous chest pain confirmed by an Effort Test or Perfusional Scintigraphy of the Myocardium or Cardiac Catheterism; or previous acute Myocardial Infarction or the presence of an intracoronary stent or surgical myocardial revascularization), systolic cardiac failure (defined by ejection fraction of the left ventricle $\leq 50\%$ in the Echocardiogram), chronic kidney disease (defined by Endogenous Creatinine Clearance by equation MDRD < 60 mL/min), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cirrhosis, stroke and neoplasia, and others. The physical examination comprised an ectoscopy, mainly for the presence of stigmas of Cushing's Syndrome (facial plethora, capillary fragility, broad, violaceous striae,

proximal myopathy, hump, supraclavicular fat and centripetal obesity) or signs of hyperandrogenism (hirsutism, oily skin, acne, androgenic baldness, deeper voice). The cardiovascular and respiratory system were examined, the abdomen palpated, weight and height, blood pressure and heart rate measured, among others. The reason for the imaging examination in which the AI was found was evaluated: this included cancer staging or investigation, investigation of abdominal pain or abdominal or urinary pathology, or evaluation of chest pathology.

Biochemical Evaluation:

The following routine biochemical tests were evaluated every 6 or 12 months as needed: fasting glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, creatinine, endogenous creatinine clearance (ECC, using equation MDRD), potassium, sodium, bicarbonate, blood count, urinalysis and albuminuria. If necessary the 75g glucose tolerance test was also performed.

Hormonal Evaluation:

The hormonal evaluation for functionality was performed annually after the first evaluation or every 3 to 6 months as needed. It included the morning serum cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), aldosterone (A), plasma renin activity (PRA) and A/PRA ratio. In suspected cases of hyperandrogenism, total testosterone and androstenedione were also measured. Two 24-hour urines were also collected: one to measure urinary free cortisol (UFC) and the other to measure urinary fractionated metanephrines (normetanephrines and metanephrines). After all these collections, the overnight 1 mg dexamethasone suppression test (DST) was performed, and serum cortisol was measured at 8 am. In the doubtful cases for SCS, the patient was hospitalized to repeat the tests and to collect midnight serum cortisol. All altered tests were repeated on another occasion to confirm the change.

The 24-hour UFC was measured until April 2004 using the radioimmunoassay (RIA) kit (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, USA) with intra and inter-assay coefficients of variation (CV) of 8.3% and 9.8%, respectively, and lower limit of detection (LLD) of 0.3 mcg/dL (8.3 nmol/L). The normal value (NV) was between 20 and 90 mcg/dL (55–248 nmol/L). From 2004 to March 2010 the methodology changed to the electrochemiluminescence immunoassay kit (ECLIA) (Modular Analytics E 170, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) with intra and inter-assay CV of 1% and 2.8%, respectively, and LLD of 0.3 mcg/dL (8.3 nmol/L). The NV was between 36 and 137 mcg/dL (99.5 - 328 nmol/L). From March 2010 to the present, UFC began to be measured using chemiluminescence immunoassay (ADVIA Centaur XP Immunoassay System, Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) with intra and inter-assay CV of 4.8% and 5.5%, respectively, and LLD of 0.2 mcg/dL (5.52 nmol/L). The NV was between 28 and 213 mcg/dL (78 - 587 nmol/L). Since the reference values of UFC varied greatly, we decided to create the variable *UFC ratio*, which is the division of the 24-hour UFC measure by the upper limit of normality of the UFC dosage, and it was considered altered if this measure of *UFC ratio* was > than 1.

Serum cortisol was measured using the competitive chemiluminescent immunoassay (Automated Chemiluminescence System, Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) with intra and inter-assay CV of 6.0% and 8.4%, respectively, and LLD of 0.2 mcg/dL (5,52 nmol/L). The NV was between 4.3 and 22,4 mcg/dL (118 – 616 nmol/L).

ACTH was measured by the chemiluminescent enzymatic immunometric assay (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Gwynedd, UK) with intra and inter-assay CV of 9.5% and 10%, respectively, and LLD of 5 pg/mL (1,1 pmol/L). The NV was between 10 and 46 pg/mL.

DHEA-S was measured by the chemiluminescent enzymatic immunometric assay (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Gwynedd, UK) with intra and inter-assay CV of 6.5% and 9,3%, respectively, and LLD of 3 mcg/dL (0.08 μ mol/L). The NV was between 35 and

430 mcg/dL (0.94 – 11.6 μ mol/L) for women and between 80 and 560 mcg/dL (2.1 – 15.1 μ mol/L) for men.

The conversion factors used were: serum cortisol: 1 mcg/dL = 27.6 nmol/L; UFC: 1 mcg/24h = 2.76 nmol/24h; ACTH: 1 pg/mL = 0.22 pmol/L; DHEA-S: 1 mcg/dL = 0.027 μ mol/L

The 24-hour urinary fractionated metanephrines were measured by the high performance liquid chromatography (HPLC) method (Chromsystems, Munich, Germany). The electrochemical detector was Shimadzu L-ECD-6A, the controller was Shimadzu SCL-10A and the vacuum pump was Shimadzu LC10AD. The intra and inter-assay CV were 4% and 6%, respectively, and the LLD was 5 mcg/L. The NV of the urinary normetanephrines was < 390 mcg/24h and that of the urinary metanephrines was < 320 mcg/24h.

Aldosterone was measured by the radioimmunoassay (RIE) kit (Immunotech SAS, Beckman Coulter Company, Marseille, France) with intra and inter-assay CV of 9.5% and 10.4%, respectively, and LLD of 6 pg/mL. The NV was between 1.0 and 10.5 ng/dL in the orthostatic position and between 3.4 and 27.3 ng/dL in the supine position.

Plasma renin activity was measured by the radioimmunoassay (RIE) kit (Gammacoat) with intra and inter-assay CV of 4.6% and 7.6%, respectively, and LLD of 0.018 ng/mL. The NV was between 0.98 and 4.1 ng/mL/h in the orthostatic position.

Radiologic Evaluation:

The radiologic evaluation for malignancy was done by performing a CT focused on the adrenals during the initial evaluation and at least 6 to 12 months after the first CT. In most cases, annual CTs were then also performed. Three tomographs were used for the adrenal image: GE BrightSpeed 8 channels, Philips Brilliance CT 16 channels and Toshiba Aquilion 64 channels.

The CT described the image phenotype: size, laterality, margins, enhancement by contrast, presence of calcifications, hemorrhage, cystic area, local invasion or hypervascularization of the lesion. It also evaluated the density of the adrenal nodule in Hounsfield Units (HU) on nonenhanced CT scans and ten minutes after administration of contrast, besides calculating the absolute and relative contrast medium wash out. It also looked for previous radiologic images of the patient to evaluate the presence of AI growth.

Additional exams:

In cases with suspected malignancy or granulomatous/infiltrative disease, unilateral adrenalectomy or adrenal biopsy was done with a later anatomopathological analysis to define the diagnosis.

The exams were performed at the central laboratory and in the Radiology Service of the HCPA, as per routine and previous scheduling. The CT was evaluated and the report was done by the radiologists in this service.

The evaluation of patients with AI was always performed uniformly in the routine of care provided by this department and many of the patients who were being followed up had undergone the exams described above. This validates the fact that the study is retrospective and prospective.

As already described above, prospectively acquired information was used to complete the patient's electronic records and a handwritten clinical record. The information on patients who were already being followed up was obtained by reviewing the electronic record.

Progression Criteria:

The onset or significant worsening of comorbidities: IGT or DM; HTN; dyslipidemia (high triglycerides and/or low HDL and/or high LDL); overweight or obesity, were considered **clinical progression**.

As to glucose alterations, the onset of IGT was considered if the initial normal fasting glycemia and glycated hemoglobin (A1c) progressed during the follow up to fasting glycemia (FG) between 100 and 125 mg/dL or A1c between 5.8 and 6.4%; if $FG \geq 126$ mg/dL or $A1c \geq 6.5\%$, it was considered the onset of DM. Besides, in some cases the 75g glucose tolerance test and it was diagnosed as IGT if the glycemia, 2 h later was between 140 and 199 mg/dL and DM if ≥ 200 mg/dL. It was considered a significant worsening of glucose if a patient with IGT progressed to DM or if a patient with DM had a 1% worsening of A1c compared to their initial A1c (14).

As to blood pressure (BP) alterations, it was considered the onset of HTN if the initial normal BP progressed during the follow up to $\geq 140/90$ mmHg. It was considered a significant worsening of blood pressure if the initial BP between 140/90 and 159/99 mmHg progressed to $\geq 160/100$ mmHg or if the initial BP between 160/100 and 179/109 mmHg progressed to $\geq 180/110$ mmHg (15).

As to alterations in the lipid profile, it was considered the onset of dyslipidemia if LDL, triglycerides and HDL were initially normal and progressed during follow up to $LDL > 130$ mg/dL (or > 100 mg/dL if the patient had DM) and/or triglycerides > 150 mg/dL and/or $HDL < 40$ mg/dL. It was considered a significant worsening of dyslipidemia if there were a 30 mg/dL increase of LDL in relation to the initial LDL and /or increase of triglycerides from 150 – 499 mg/dL to ≥ 500 mg/dL (16).

Regarding weight changes, it was considered the onset of overweight if the initial normal body mass index (BMI) progressed during the follow up to BMI between 25 and 29.9 kg/m^2 ; if $BMI \geq 30$ kg/m^2 it was considered the onset of

obesity. If the patient increased 5% of their weight compared to their initial weight during the follow up, it was considered a significant worsening (17).

The onset of Subclinical Cushing Syndrome (SCS), Pheochromocytoma (PHEO), Primary Hyperaldosteronism (PHA), or Hyperandrogenism (HAN) during follow up was considered **hormonal progression**.

The diagnosis of SCS was defined by the absence of signs and/or symptoms of hypercortisolism and by alteration in 2 or more of the following tests, in at least 2 dosages on different occasions, without another cause for this alteration: overnight 1 mg DST, 24-hour UFC, morning ACTH and midnight serum cortisol (dosed in doubtful cases). The following were considered altered: overnight 1 mg DST with 8 AM serum cortisol ≥ 1.8 mcg/dL, UFC above the upper limit of normality (UFC ratio > 1 , which is the ratio between 24-hour UFC measured and divided by the upper limit of UFC of the method, since the latter was changed several times during these 13 years of follow up), ACTH < 10 pg/mL and midnight serum cortisol ≥ 7.5 mcg/dL (18, 19).

PHEO was diagnosed by the increase of 24-hour urinary fractionated metanephrines (normetanephrines or metaphrines) two-fold or more as compared to the upper limit of normality in at least 2 dosages on different occasions and excluding false positives (20, 21).

PHA was diagnosed in two stages. First an initial screening was performed that was considered positive if aldosterone was higher than 15 ng/dL and Plasma Renin Activity (PRA) less than 1 ng/mL and the Aldosterone/PRA ratio > 20 in at least 2 dosages on different occasions. After this a confirmation test was performed: Saline Infusion Test or Oral Sodium Overload Test. The diagnosis was confirmed if Plasma Aldosterone were greater than 10 ng/dL after the Saline Infusion Test or if Urinary Aldosterone were greater than 12 mcg/24h after the Oral Sodium Overload Test (22).

HAN was diagnosed by the increase of at least one of the androgens (DHEA-S, Androstenedione or Total Testosterone) compared to the upper limit

of normality in at least 2 dosages on different occasions and without any other cause for this elevation (23).

The increase in the size of the AI of 0.5 cm in 6 months or 1 cm in 1 year was considered **radiologic progression** (6, 7, 19, 24).

Sample:

Based on an incidence of 4% of progression of AI found in the literature, the estimated sample size, considering the 95% level of confidence and 5% absolute margin of error is at least 93 patients. For an incidence of 6% the estimated sample size is 61 patients.

Statistical Analysis:

The data of the continuous variables were presented as mean and standard deviation if normally distributed, or as median and interquartile interval if not normally distributed. The data of the categorical variables were presented as numbers and percentage. The comparisons were evaluated using the Student t test or the Fisher Exact Test if they were parametric variables or the Mann-Whitney U test if the variables were non parametric. Multivariate analysis was performed by Logistic Regression. Results with a p value < 0.05 were considered statistically significant. The SPSS Statistical Program 18.0 (IBM SPSS Inc. PASW Statistics 18, Chicago IL, USA) was used for data analysis.

Ethical Aspects:

The project is in accordance with resolution 196/96 of the National Health Council and was approved by the Ethics and Research Committee of HCPA. The study participants received explanations and participated in the study after signing a free and informed consent. The researchers undertook to preserve the

privacy of the patients whose data were collected, according to the letter of commitment signed for data use.

RESULTS

One hundred and thirty-nine patients with AI were evaluated at our department from January 2001 to May 2014. Of these, 116 (83.5%) were nonfunctional AI and 21 (15.1%) were functional AI (9.3% had SCS; 2.1% HAN; 1.4% PHEO, 1.4% PHA and 0.7% produced cortisol and androgen. Two (1.4%) of these 139 patients were not hormonally evaluated. As to malignancy, 6 (4.3%) were malignant (2.9% had primary adrenocortical carcinoma (PAC) and 1.4% adrenal metastases). Of the 4 patients with PAC, 3 were functional and 1 was nonfunctional.

The most frequent etiologies for the initial evaluation of AI were: nonfunctional adenoma (74.8%), cortisol producing adenoma (SCS, 8.6%), PAC (2.8%), myelolipoma (2.8%), androgen producing adenoma (HAN, 2.1%), PHEO (1.4%), PHA (1.4%), adrenal metastases (1.4%), ganglioneuroma (1.4%) and adrenal insufficiency due to infectious granulomatous disease (1.4%, one patient with tuberculosis and another with histoplasmosis).

Of the initial 139 patients, 104 (74.8%) were benign (adenomas) and nonfunctional AI. Five of these underwent an adrenalectomy at diagnosis because they had the phenotype of a suspicious image of malignancy and 5 did not have a follow up. Thus 94 (67.6%) patients were left, with nonfunctional adenomas, and were followed for at least 2 years (median 5 years, interval of 2 to 13 years) and were eligible for the study.

Of the 94 patients followed, 56 (59.6%) were female and their mean age was 59 years. At the beginning of follow up the mean blood pressure was 143/87 mmHg, BMI 30.2 kg/m², fasting glycemia 115 mg/dL, triglycerides 193 mg/dL (median), HDL 45 mg/dL and LDL 117 mg/dL. Moreover, many patients

presented comorbidities when AI was diagnosed: 75.5% had HTN; 26% IGT; 32% DM; 72.3% dyslipidemia (42.5% high triglycerides, 29.7% low HDL and 44.6% high LDL); 31.9% overweight; 47.8% obesity; 60.6% metabolic syndrome; 58.5% previous or current smoking; 12.7% ischemic cardiopathy; 3.2% chronic kidney disease; 13.8% non alcoholic fatty liver disease; 4.2% stroke, and 28.7% extraadrenal neoplasia.

The mean adrenal mass size was 2.0 cm and mean density on unenhanced CT was 5 HU. As to laterality, 47 (50%) were located in the left adrenal, 25 (26.5%) in the right adrenal and 22 (23.5%) were bilateral.

The most common reasons for performing an abdominal CT were: evaluation of abdominal signs/symptoms (37.2%), cancer staging (22.3%), evaluation of urinary signs/symptoms (20.2%) and evaluation of a thoracic pathology (15.9%).

Table 1 shows these initial characteristics described above regarding the 94 patients in the study.

During the follow up of these 94 patients, it was observed that 52 (55.3%) presented clinical progression: 16 (17%) had the onset or significant worsening of hyperglycemia (IGT or DM); 21 (22.3%) of HTN; 19 (20.2%) of dyslipidemia and 20 (21.2%) of overweight or obesity (**Figure 2**).

It was also observed that 6 patients (6.4%) presented hormonal progression (**Figure 3**). The only hormonal progression diagnosed was the onset of SCS. Of these 6 cases, 3 progressed with 24 months of follow up, 2 with 48 months and 1 with 60 months. There was no case of onset of PHEO, PHA or HAN.

Moreover, 6 patients (6.4%) had radiological progression (**Figura 4**). None of them was diagnosed as a malignant tumor after anatomopathological analysis of the surgical specimen from unilateral adrenalectomy, ie., all 6 patients who had a significant size increase were benign tumors (3 were lipid poor atypical adenomas, 2 were typical adenomas and 1 pseudocyst). None of them had a change in the phenotype of the initial image (density on unenhanced CT or contrast wash out), only in size. In most patients (46

patients, 48.9%) the size remained stable during follow up. However, 26 (27.6%) had non significant growth (< 1 cm), 15 (15.9%) had partial regression and 1 (1.1%) had complete regression.

In order to evaluate what possible factors might be associated with hormonal progression of the patients with AI initially diagnosed as benign and nonfunctional, we divided the 94 patients into 2 groups for analysis: one group of patients with hormonal progression (WHP, n=6) and another without hormonal progression (WOHP, n=88). Many variables were compared among these groups. **Table 2** shows the comparison of the clinical and biochemical characteristics; **table 3**, the comparison of initial comorbidities; **table 5**, the comparison of the radiologic characteristics; and **table 6** shows the comparison of the frequencies of clinical progression and radiologic progression among these 2 groups.

The following were considered statistically significant factors associated with hormonal progression after univariate analysis: younger age ($p=0.03$); higher final BMI ($p=0.03$); presence of previous or current smoking ($p=0.04$); ischemic cardiopathy (IC) ($p=0.02$) when AI is diagnosed; lower initial ACTH ($p=0.005$); weight progression ($p=0.01$) and clinical progression (which means progression of hyperglycemia and/or HTN and/or dyslipidemia and/or weight) ($p=0.03$).

Several variables that defined hormonal progression also proved significantly different at the end of the study, as expected: higher final cortisol after 1 mg of dexamethasone ($p=0.001$); higher final UFC ratio ($p=0.000$); and lower final ACTH ($p=0.002$).

Other factors such as female sex ($p=0.07$); higher final triglycerides ($p=0.06$); lower final HDL ($p=0.08$); and presence of lower HDL ($p=0.06$) or metabolic syndrome ($p=0.08$) at the diagnosis of AI, proved to have a tendency to become associated with hormonal progression, although it was not statistically significant.

There was no statistically significant difference among the groups with and without hormonal progression in relation to the isolated progression of hyperglycemia, HTN, and dyslipidemia and to radiological progression.

It should be mentioned that all variables described as **final variable** (for instance: final PAS, final BMI, final triglycerides, final HDL, etc.) mean the worst values found for that variable during follow up and not the value found at the last evaluation.

After multivariate analysis, the only factors still significantly associated statistically with hormonal progression were the presence of IC at diagnosis ($p=0.03$) and lower initial ACTH ($p=0.02$).

Even considering the lower limit of detection of the ACTH assay, we performed a ROC curve that using an initial ACTH of 7.4 pg/mL as cutoff point showed 60% sensitivity and 98.2% specificity for hormonal progression.

DISCUSSION

In this study, a 74.8% prevalence of benign and nonfunctional AI (adenoma) was found (the great majority of AI); 4.3% malignant and 15.1% functional, when diagnosing the 139 cases of AI. Among the malignant ones, 2.9% were primary adrenocortical carcinoma and 1.4% was adrenal metastases. Among the functional ones, 9.3% had SCS; 2.1% HAN; 1.4% PHEO, and 1.4% PHA. These data are similar to those found in the literature (5, 9), except for HAN, which has rarely been described. Two other cases (1.4%) of AI were also found due to infectious granulomatous disease (tuberculosis and histoplasmosis), causing primary adrenal insufficiency which is also uncommon in the literature. This probably occurs because these diseases are more frequent in Brazil than in Europe and the United States. Hence, we find it important to discuss them in the investigation of AI, especially if it is bilateral AI, dosing the morning serum cortisol, ACTH and DHEA-S.

In this study, 94 patients with AI, initially diagnosed as benign and nonfunctional, were first evaluated and then followed for a median period of 5 years. Generally studies follow a much smaller number of patients with this diagnosis (6, 18, 24, 25) and for a much shorter median period than 5 years (6, 19, 24, 25). There are some studies that included in the follow up patients who already had hormone hypersecretion when they were diagnosed, differently from our study where these cases were excluded (6, 18, 19). The study by Libè et al (6) for instance, followed 64 patients for a median period of 2 years; but of these, 12 had SCS at diagnosis, ie., the number of benign and nonfunctional patients was actually 52. The study by Vassileto et al (18) followed 77 patients for a median period of 5 years, but 20 of these patients had SCS at diagnosis, ie., 57 were benign and nonfunctional. Other slightly larger studies were those by Brazon et al (25), with a follow up of 75 patients for a median period of 4 years, and Cho et al (24) with a follow up of 72 patients for 2 years. The largest study that we found on this subject was by Giordano et al (19), who followed 102 patients with benign and nonfunctional AI (there were 118 patients, but 16 had SCS at diagnosis), but for a shorter median period than ours, 3 years. This gives our study greater clinical relevance, since it followed a larger number of patients for a longer time. It should be emphasized that the median time of follow up in our study was 5 years, a period in which the studies show a plateau of incidence of hormonal progression (1, 6, 7, 12, 13), ie., the moment after which there is almost no hormonal progression.

At the initial evaluation it was found that most of the patients were female (59.6%) and older (mean 59 years), similarly to most studies about AI (11). On average these patients were mildly hypertensive, obese, hyperglycemic and hypertriglyceridemic at diagnosis, already showing that they had several cardiovascular risk factors, even if they had nonfunctional adenomas. The comorbidities present at diagnosis were more prevalent than those found in the population in general: 80% had excess weight (overweight or obesity); 75.5% HTN; 72.3% dyslipidemia; 60.6% metabolic syndrome (MS); 58.5% previous or current smoking and 32% type 2 diabetes mellitus (DM2). In the general population these comorbidities correspond, respectively, to about 38% excess weight (26), 30% of HTN (27), 20% of dyslipidemia, 22% of MS (28), 20% of

smoking and 8% of DM2 (29). This shows us that the benign and nonfunctional AI is associated with these cardiovascular risk factors. However, we cannot infer that AI is a risk factor, because this study does not have the power to do so. We can only infer that AI is associated with cardiovascular risk factors. Besides, these patients present a high prevalence of ischemic cardiopathy already at the time of diagnosis (12.7%), and also extraadrenal neoplasia (28.7%). The mean adrenal mass size was 2 cm and the mean density on nonenhanced CT was 5 HU, corroborating the fact that they exhibit benign AI, whose main characteristics are size < 4 cm and density on unenhanced CT < 10 HU (4). The AI was located more frequently in the left adrenal (50% of cases), different from what is suggested in the literature, which does not show a difference in the location of the AI. Besides, we found 23.5% of the AI as bilateral, and in literature the frequency is from 10 to 15% (30).

While following these 94 patients, it was shown that 55.3% presented clinical progression; 6.4% hormonal progression and 6.4% radiologic progression.

Current literature rarely discusses the clinical progression of AI, and we saw that it occurred very frequently in our cases (55.3%), with 17% onset or progression of hyperglycemia (IGT or DM)); 22.3% of HTN; 20.2% of dyslipidemia (high triglycerides, low HDL or high LDL) and 21.2% excess weight (overweight or obesity). In other words during the follow up of benign and nonfunctional AI, in about half the cases at least one cardiovascular risk factor will become worse. Hence, it is important to evaluate, diagnose and treat clinical progression in AI. One of the few studies that evaluated clinical progression in nonfunctional adenomas was by Giordano et al (19), who found low clinical progression, of 22%.

As already mentioned above, the hormonal progression of 6.4% of the patients was similar to the current literature (1, 6, 7, 12, 13). However, all 6 cases had an onset of SCS and none of PHEO, PHA or HAN. These data are different from what is suggested in the literature which has also observed the onset of PHEO. However, the majority of hormonal progressions described in several studies are for SCS. Barzon et al (25) reported hormonal progression in

about 8% of the cases during their follow up, mostly to SCS (4 to SCS and 2 to PHEO). Cho et al (24) reported progression of about 4.2% (2 to SCS and 1 to PHEO). It should also be remembered that the definition of SCS is still controversial in the literature due to the different diagnostic criteria used in the different studies. Although the National Institutes of Health (NIH) recommends 8 AM serum cortisol after 1 mg of nocturnal dexamethasone ≥ 5 mcg/dL for the diagnosis of SCS, we used a slightly lower cutoff point (≥ 1.8 mcg/dL), according to the recommendations of the Endocrine Society guideline for Cushing's Syndrome, to diminish false negatives in SCS screening (31).

It was also found that 6.4% of the patients had radiologic progression, ie., lesion growth ≥ 1 cm in 1 year, and none of them underwent malignant transformation. Three of the 6 cases were atypical adenomas (poor in lipids in the cytoplasm), 2 typical adenomas (rich in lipids in the cytoplasm) and 1 pseudocyst after evaluation of the anatomopathological examination of the surgical specimen from unilateral adrenalectomy. This finding is similar to what has been observed in more current studies of AI, and it is very rare for AI to become malignant during follow up (9, 19, 24).

Among the 6 patients who had hormonal progression, we find a few statistically significant factors associated with this progression, after univariate analysis: younger age ($p=0.3$); presence of previous or current smoking ($p=0.04$) and ischemic cardiopathy (IC) ($p=0.02$) at diagnosis of AI; lower initial ACTH ($p=0.005$); higher final BMI ($p=0.03$); weight progression ($p=0.01$) and general clinical progression ($p=0.03$). After multivariate analysis, only the presence of IC at diagnosis and initial ACTH remained statistically significant.

A very important aspect that should be highlighted is that the groups with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP) were similar from the hormonal standpoint at the beginning of follow up, as shown in table 4 (similar cortisol after 1 mg of dexamethasone, UFC ratio and DHEA-S). However, ultimately the cortisol after 1 mg of dexamethasone and UFC ratio was statistically different, confirming the group with hormonal progression to SCS. The only hormonal alteration that was already different at the beginning of

follow up was the lower ACTH in the WHP group, showing that this is an early factor that can identify who may present hormonal progression. In this sense it should be underscored that these patients only had a low ACTH and no other criteria to diagnose SCS at the beginning of follow up.

There are few studies evaluating these factors associated with hormonal progression of initially benign and nonfunctional AI, and our study is one of the few discussing the topic. It is important to show which factors are associated with AI progression, since this guides us regarding which patients need a more frequent and careful clinical, biochemical and hormonal evaluation.

CONCLUSIONS

Our results of the initial evaluation of AI are similar to the findings in the literature. We observe that the majority of AI are initially benign and nonfunctional, but a great number are hormonally functional (15.1%) or malignant (4.3%), with significant clinical repercussions, since this increases morbidity and mortality. Thus, our data support the current recommendation for an initial evaluation of all patients with AI, in order to identify cases that will benefit from immediate treatment.

Moreover, our data show that most patients with initially benign and nonfunctional AI (around 87%) will not have hormonal or radiologic progression during follow up. Only 6.4% will present hormonal progression, all of them to SCS, and 6.4% radiologic progression, all without evidence of malignancy in the post adrenalectomy evaluation. In this way, the initial hormonal and radiologic evaluation of AI is more important than the evaluation during follow up, since the frequency of hormonal progression is very low and the frequency of malignization is almost nil.

We concluded that younger age; presence of previous or current smoking or ischemic cardiopathy (IC) at diagnosis of AI; low initial ACTH; and

weight progression are potential factors associated with hormonal progression of initially benign and nonfunctional AI to SCS. Outstanding among these factors is the great importance of IC at diagnosis and low initial ACTH. However, studies on these factors associated with hormonal progression are still scarce and need further data to evidence them better.

We also find that follow up with annual hormone dosages for at least 5 years and annual imaging exams for at least 2 years, which has been recommended for all patients with AI, should be revised. We consider that it might be appropriate to evaluate annually only the cases in which there is some factor associated with hormonal progression. And this annual hormonal evaluation might include only hormonal dosages for SCS, since PHEO, PHA or HAN very rarely appear during the follow up of AI. Another important consideration is the possibility performing less CTs during follow up, since there is a non negligible cumulative risk of irradiation, and these exams have not shown progression to malignancy. Thus an initial examination with a typically benign image of the phenotype may spare the need to repeat CTs, and follow up can be done for hormonal progression only, especially if associated with the factors involved in hormonal progression demonstrated here. Therefore we believe that this study is a decisive contribution to a new approach in following AI.

REFERENCES

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601.
2. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:851.
3. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:298.
4. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138:424.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:637.
6. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:489.
7. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma: follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:419.
8. Tsvetov G, Shimon I, Benbassat C. Adrenal incidentaloma: clinical characteristics and comparison between patients with and without extraadrenal malignancy. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:647.
9. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009; 161:513.
10. Terzolo M, Osella G, Alì A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 1998; 48:89.

11. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* 1995; 16:460.
12. Gopan T, Remer R, Hamrahian A. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Clev Clin J Medic* 2006; 73(6):561.
13. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT. *J Am Coll Radiol* 2010; 7:754
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(1):S62.
15. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.
17. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998; 6(2):51S.
18. Vassilatou E, Vryonidou S, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 2009; 70(5):674.
19. Giordano R, Marianazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:779.
20. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427.
21. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma

metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:553.

22. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol* 2008; 93:3266.

23. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery* 2004; 136(6):1192.

24. Cho YY, Suh S, Joung JY, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med* 2013; 28:557.

25. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:520.

26. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766.

27. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303:2043.

28. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356.

29. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009; 32:287.

30. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47:279.

31. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526.

Table 1: Initial characteristics of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94)

Characteristic	Value*
Female sex (%)	59,6
Age (years)	59,0 ± 10,0
SBP (mmHg)	143,1 ± 26,4
DBP (mmHg)	87,5 ± 14,5
Weight (kg)	79,5 ± 14,4
BMI (kg/m ²)	30,2 ± 5,3
Fasting glucose (mg/dL)	115,7 ± 47,5
Glycated hemoglobin (%)	6,4 ± 1,6
Triglycerides (mg/dL)	193,5 (35 – 2136)
HDL (mg/dL)	45,8 ± 10,7
LDL (mg/dL)	117,4 ± 33,3
ECC (mL/min) – MDRD	92,2 ± 22,5
HTN (%)	75,5
IGT (%)	26
DM (%)	32
Dyslipidemia (%)	72,3
High triglycerides (%)	42,5
Low HDL (%)	29,7
High LDL (%)	44,6
Overweight (%)	31,9
Obesity (%)	47,8
Metabolic syndrome (%)	60,6
Previous or current smoking (%)	58,5
Ischemic cardiopathy (%)	12,7
Chronic kidney disease (%)	3,2
NAFLD (%)	13,8
Stroke (%)	4,2
Extraadrenal Neoplasia (%)	28,7
Size (cm)	2,0 ± 0,5
Density on nonenhanced CT (HU)	5,1 ± 10,8
Follow up duration (median in years)	5 (2 – 13)

Values are presented as percentage (%) or mean ± standard deviation or median (range)

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; ECC, endogenous creatinine clearance; HTN, hypertension; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus; NAFLD, non alcoholic fatty liver disease; HU, Hounsfield Unit.

Table 2: Clinical and biochemical characteristics of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP):

Characteristic	WHP (n = 6)	WOHP (n = 88)	p
Age (years)*	50,5 ± 8,6	59,6 ± 9,9	0,03
Female sex (%)	100	56,8	0,07
Initial SBP (mmHg)	157 ± 28,8	142,2 ± 26,1	0,19
Final SBP (mmHg)	161,6 ± 25,6	145,7 ± 20,9	0,14
Initial DBP (mmHg)	89,3 ± 8,1	87,4 ± 14,9	0,44
Final DBP (mmHg)	88,3 ± 11,6	89,5 ± 11,5	0,96
Initial weight (kg)	82 ± 5,4	79,3 ± 14,8	0,37
Final weight (kg)	86,2 ± 6,1	80,8 ± 13,7	0,20
Initial BMI (kg/m ²)	33,1 ± 2,4	30,0 ± 5,4	0,11
Final BMI (kg/m ²)*	34,8 ± 2,8	30,4 ± 5,3	0,03
Initial fasting glucose (mg/dL)	141 ± 94,1	113,9 ± 42,9	0,51
Final fasting glucose (mg/dL)	143 ± 74,9	134,2 ± 76,3	0,56
Initial glycated hemoglobin (%)	7,0 ± 2,5	6,4 ± 1,6	0,72
Final glycated hemoglobin (%)	7,6 ± 1,9	7,8 ± 2,3	0,95
Initial triglycerides (mg/dL)	190,5 (100 – 348)	193,7 (35 – 2136)	0,30
Final triglycerides (mg/dL)	251,5 (107 – 338)	198,2 (53 – 1097)	0,06
Initial HDL (mg/dL)	41,5 ± 7,0	46,1 ± 10,9	0,23
Final HDL (mg/dL)	36,1 ± 7,2	43,1 ± 10,9	0,08
Initial LDL (mg/dL)	104 ± 32,3	118,5 ± 33,4	0,19
Final LDL (mg/dL)	128,5 ± 29,7	128,6 ± 40,6	0,77
Initial ECC (mL/min) – MDRD	103,1 ± 17,1	91,4 ± 22,8	0,14
Final ECC (mL/min) – MDRD	82,1 ± 17,4	83,8 ± 25,0	0,80
Initial potassium (mEq/L)	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,4	0,40
Final potassium (mEq/L)	4,4 ± 0,8	4,4 ± 0,3	0,87
Initial sodium (mEq/L)	140,8 ± 4,0	140,9 ± 2,7	0,50
Final sodium (mEq/L)	139,8 ± 3,5	141,2 ± 2,5	0,44
Stigmas of Cushing's syndrome (%)	33,3	11,3	0,16
Pheochromocytoma's paroxysms (%)	33,3	10,2	0,14
Hypocalcemia (%)	16,6	0	0,06
Hyperandrogenism (%)	0	2,2	1,00
Follow up duration (median, years)	7 (3 – 13)	5 (2 – 12)	0,09

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; ECC, endogenous creatinine clearance.

* Statistically significant differences

Table 3: Initial comorbidities of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP):

	WHP (n = 6)	WOHP (n = 88)	p
	%	%	
HTN	83,3	75	1,00
IGT	16,6	27,2	1,00
DM	33,3	31,8	1,00
Hyperglycemia ¹	50	59	0,69
High triglycerides	66,6	40,9	0,39
Low HDL	66,6	27,2	0,06
High LDL	50	44,3	1,00
Dyslipidemia ²	83,3	71,5	1,00
Overweight	16,6	32,9	0,66
Obesity	83,3	45,4	0,10
Excess weight ³	100	78,4	0,34
Metabolic syndrome	100	57,9	0,08
Previous or current smoking*	100	55,6	0,04
Osteopenia	33,3	53,1	0,60
Osteoporosis	33,3	18,7	0,49
Low bone mass ⁴	66,6	71,8	1,00
Ischemic Cardiopathy*	50	10,2	0,02
Systolic cardiac failure	0	3,4	1,00
Chronic kidney disease	0	3,4	1,00
NAFLD	33,3	12,5	0,19
Cirrhosis	16,6	2,2	0,18
Stroke	0	4,5	1,00
Extraadrenal neoplasia	33,3	28,4	1,00

HTN, hypertension; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus; NAFLD, non alcoholic fatty liver disease.

1 Hyperglycemia = IGT or DM

2 Dyslipidemia = High triglycerides and/or Low HDL and/or High LDL

3 Excess weight = Overweight or Obesity

4 Low bone mass = Osteopenia or Osteoporosis

* Statistically significant differences

Table 4: Hormonal evaluation of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP):

	CPH (n = 6)	SPH (n = 88)	p
Initial cortisol after 1mg of dexamethasone (mcg/dL)	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,6	0,69
Final cortisol after 1mg of dexamethasone (mcg/dL)*	6,6 ± 6,0	1,3 ± 0,7	0,001
Initial UFC ratio ¹ (mcg/24h)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,5	0,65
Final UFC ratio ¹ (mcg/24h)*	1,3 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,000
Initial ACTH (pg/mL)*	8,6 ± 5,3	20,4 ± 10,7	0,005
Final ACTH (pg/mL)*	7,4 ± 3,1	20,3 ± 12,3	0,002
Initial DHEA-S (ng/mL)	51,8 (19,5 – 110)	89,5 (14 – 380)	0,45
Final DHEA-S (ng/mL)	39,6 (18 – 56)	61,1 (14 – 390)	0,63
Initial morning cortisol (mcg/dL)	12,5 ± 6,1	14,4 ± 4,7	0,34
Final morning cortisol (mcg/dL)	16,6 ± 5,3	15,5 ± 5,5	0,58
Initial urinary normetanephrines (mcg/24h)	336 ± 19,8	324 ± 155,7	0,72
Final urinary normetanephrines (mcg/24h)	230,2 ± 151,9	318,9 ± 184,6	0,22
Initial urinary metanephrines (mcg/24h)	66,5 ± 17,6	80,7 ± 42,5	0,67
Final urinary metanephrines (mcg/24h)	120 ± 81,4	111,9 ± 89,5	0,74
Initial aldosterone (ng/dL)	9,3 ± 3,1	11,8 ± 9,0	0,62
Final aldosterone (ng/dL)	10,5 ± 11,8	9,5 ± 7,3	0,75
Initial PRA (ng/mL/h)	4,7 ± 6,6	4,1 ± 9,5	0,99
Final PRA(ng/mL/h)	4,9 ± 7,6	5,5 ± 10,7	0,90
Initial A/PRA ratio	15,6 ± 18,0	16,6 ± 21,3	0,83
Final A/PRA ratio	13,9 ± 15,4	12,4 ± 14,9	0,76

UFC, urinary free cortisol; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulfate; A/PRA, aldosterone/plasma renin activity

1 UFC ratio = division of the 24-hour UFC measure by the upper limit of normality of the UFC dosage assay

* Statistically significant differences

Table 5: Radiologic characteristics of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP):

	WHP (n = 6)	WOHP (n = 88)	P
Size (diameter, cm)	2,3 ± 0,4	2,0 ± 0,8	0,15
Density on nonenhanced CT (HU)	6,1 ± 14,2	5,0 ± 10,6	0,90
Relative Washout (medium in %)	45,3 ± 41,7	59,4 ± 16,1	0,65
Rapid Relative Washout (%)	66,6	92,8	0,24
Rapid Absolute Washout (%)	75	96	0,20
Suspected Phenotype (%)	33,3	11,3	0,17

CT, computed tomography; HU, Hounsfield Unit

Table 6: Frequencies of clinical and radiologic progression of the patients with benign and nonfunctional AI (n=94) with hormonal progression (WHP) and without hormonal progression (WOHP):

	WHP (n = 6)	WOHP (n = 88)	p
Clinical Progression (%)*	100	52,2	0,03
Hyperglycemia Progression (%)	33,3	15,9	0,27
HTN Progression (%)	33,3	21,5	0,61
Dyslipidemia Progression(%)	50	18,1	0,09
Weight Progression (%)*	66,6	18,1	0,01
Radiologic Progression (%)	0	6,8	1,00

HTN, hypertension

* Statistically significant difference

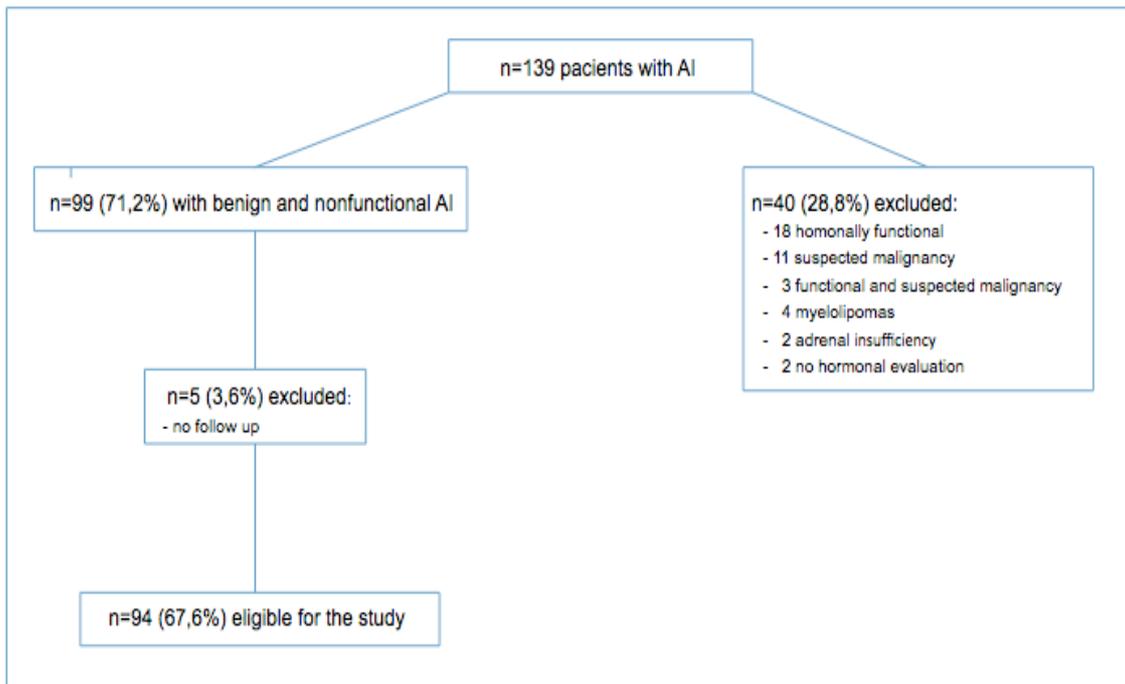


Figure 1: Flowchart of the patients with Adrenal Incidentaloma (AI) eligible for the study

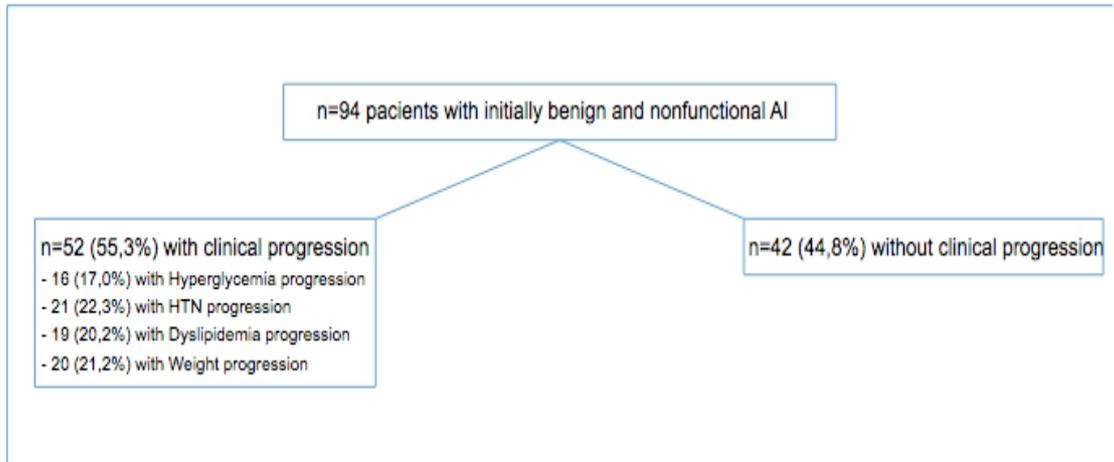


Figure 2: Clinical Progression of Adrenal Incidentaloma

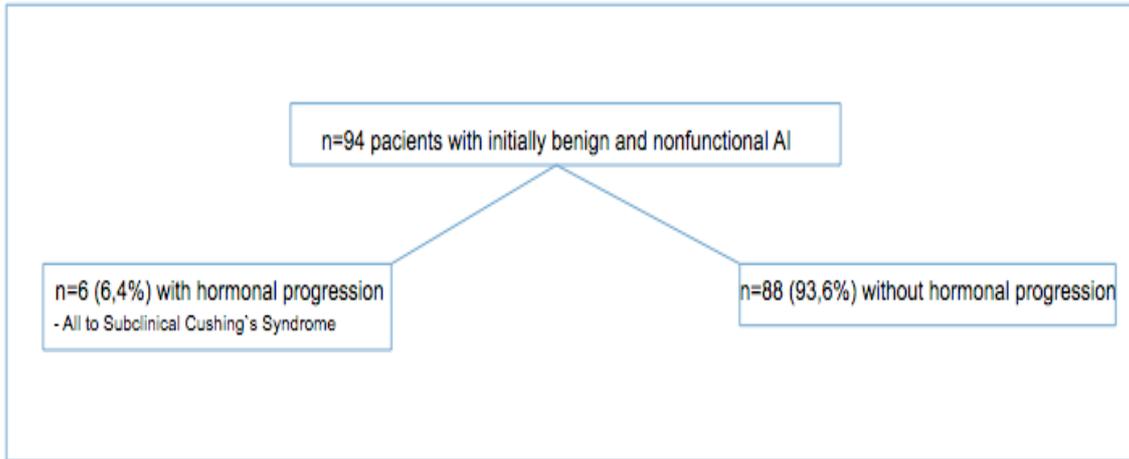


Figure 3: Hormonal Progression of Adrenal Incidentaloma

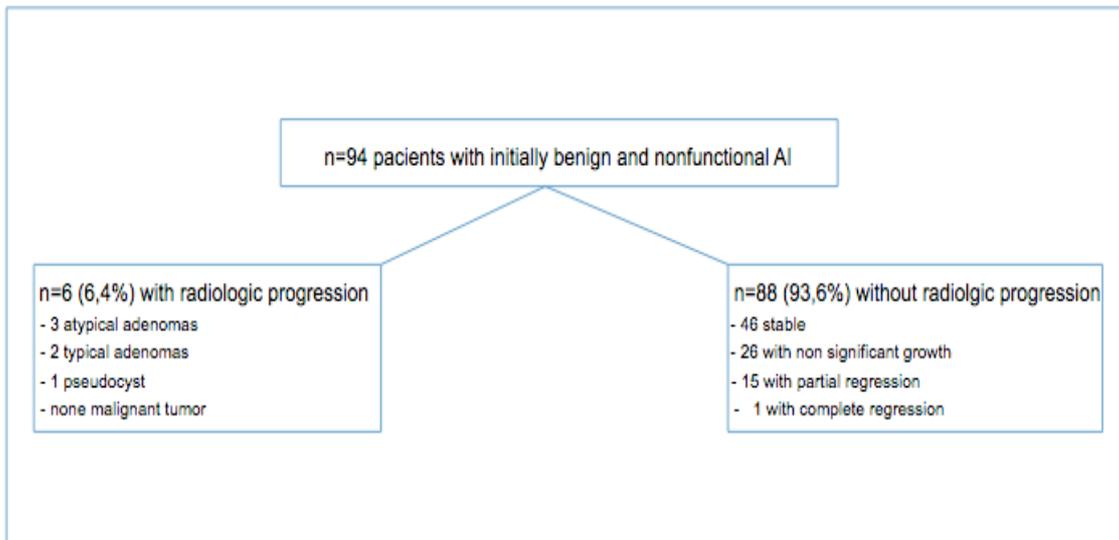


Figure 4: Radiologic Progression of Adrenal Incidentaloma