

Tumores e hiperplasias adrenocorticais: identificação de possíveis doenças hereditárias

Recognition of hereditary diseases related to adrenocortical tumors and hyperplasias

Rodolfo Andrade Weidmann¹, Jefferson Crespigio¹, Natasha Guimarães Ludwig¹, Duarte Pignatelli², Isabelle Bourdeau³, Tânia Longo Mazzuco¹

Recebido da Universidade Estadual de Londrina.

RESUMO

A alta prevalência de tumores da glândula adrenal deve-se, em parte, ao avanço dos métodos de imagem. Os adenomas, carcinomas e hiperplasias oriundos do córtex adrenal são responsáveis por 80 a 90% dos processos tumorais. Alguns casos são herdados e podem estar associados a efeito compressivo de massa tumoral, hipersecreção de esteroides ou manifestações clínicas em outros órgãos. Considerando as hiperplasias e tumores adrenocorticais, o objetivo desse trabalho foi auxiliar os médicos na identificação de pacientes que apresentem risco para doença hereditária. As neoplasias e hiperplasias adrenocorticais podem ser encontradas em síndromes hereditárias, como a síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Beckwith-Wiedemann, neoplasia endócrina múltipla do tipo I, síndrome de Gardner e no complexo de Carney. A hereditariedade também está associada com doenças adrenocorticais na hiperplasia adrenal congênita, no aldosteronismo primário e/ou na síndrome de Cushing (doença clínica

ou subclínica) na hiperplasia adrenal macronodular primária. Essa revisão descreve as características clínicas e os defeitos genéticos responsáveis pelas síndromes hereditárias. Relacionamos também a classificação histopatológica dos processos expansivos com os principais sinais clínicos e os genes relacionados. A identificação de defeitos genéticos em células germinativas nessas doenças familiares permite o conhecimento de alterações somáticas em alguns tipos de processos tumorais adrenocorticais de etiologia esporádica. Considerando a prevalência dos tumores do córtex adrenal, a identificação de predisposição hereditária é essencial para assegurar a conduta clínica correta do paciente e o aconselhamento genético de seus familiares.

Descritores: Adenoma adrenocortical; Neoplasias do córtex suprarrenal; Carcinoma adrenocortical; Hiperplasia suprarrenal congênita; Hormônio adrenocorticotrópico; Aconselhamento genético

ABSTRACT

The adrenal gland tumors are prevalent due in part by the widespread use of imaging studies. Adenomas, carcinomas and hyperplasias, originating from the adrenal cortex, account for 80-90% of adrenal tumoral processes. Some cases are inherited and may be associated with local mass effect, steroid hypersecretion and/or clinical manifestation in other organs. In the context of adrenocortical tumors and hyperplasias, the purpose of this article is to assist physicians in identifying patients who may be at risk of hereditary diseases. Adrenocortical hyperplasias and neoplasias can be found in familial tumor syndromes, such as Li-Fraumeni syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, multiple endocrine neoplasia type 1, Gardner syndrome and Carney complex. Heredity has been also associated with adrenocortical lesions in congenital adrenal hyperplasia, primary aldosteronism and/or Cushing syndrome (overt or subclinical disease) in primary macronodular adrenal hyperplasia (PMAH). This review describes the clinical recognition and genetic defects that have been found to be responsible for these hereditary diseases. Furthermore, we present the histopathologic classification of adrenocortical expansive processes in correlation to the main clinical features and related genes. The identification of germline genetic defects in such familial diseases lead to

1. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

2. Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Université de Montréal, Québec, Canada.

3. Hospital São João e Instituto de Patologia e Imunologia Molecular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Data de submissão: 24/3/2015 – Data de aceite: 30/03/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Tânia Longo Mazzuco
Centro de Ciências da Saúde/Hospital Universitário
Universidade Estadual de Londrina
Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária
CEP: 86038-440 – Londrina, PR, Brasil
Caixa Postal 791
Tel.: (43) 3371-2234 / Fax: (43) 3371-2328
E-mail: tmazzuco@uel.br ou tmazzuco@gmail.com

Fontes de auxílio à pesquisa: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Universidade Estadual de Londrina (PIBIC/CNPq/Uel), *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (FRQS), Canadá, e Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná. Estas fontes foram detalhadas no item Agradecimentos.

the identification of somatic alterations in a subgroup of sporadic adrenocortical lesions. Considering the prevalence of adrenocortical tumors, identification of a hereditary predisposition is essential to assure the adequate clinical management of the patient and to offer the genetic counselling to family members.

Keywords: Adrenocortical adenoma; Carcinoma adrenocortical; Adrenal hyperplasia, congenital; Genetic counseling

INTRODUÇÃO

Alterações morfológicas das glândulas adrenais são bastante frequentes na população adulta, sendo encontradas em uma frequência variável (0,5 a 20%), dependendo do método diagnóstico utilizado.⁽¹⁾ Destacam-se as neoplasias corticais e medulares, com predomínio dos adenomas (51% dos casos), seguido dos carcinomas (12%) e dos feocromocitomas (11%).⁽²⁾ Cada glândula adrenal é dividida em porção cortical na qual são sintetizados diferentes hormônios corticoesteroides a partir do colesterol, e porção medular, local de síntese de catecolaminas. As células do córtex adrenal são controladas pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, sigla do inglês: *adrenocorticotropin hormone*), capaz de estimular a proliferação celular e a secreção hormonal de glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides sexuais. Nos tumores da glândula adrenal, de um modo geral, o quadro clínico pode estar associado ao efeito de compressão local (desconforto abdominal ou massa palpável), bem como ao tipo de hormônio secretado pelo tumor. Observa-se um aumento na detecção de massas adrenais, em parte devido à crescente utilização de exames de imagem na atualidade, bem como ao envelhecimento da população. A maioria dos casos, denominados “incidentalomas”, é caracterizada por achados incidentais de adenomas adrenocorticais não-funcionantes.⁽³⁾ Porém, diante da descoberta de um incidentaloma adrenal, uma investigação diagnóstica adequada deve ser conduzida, para se detectar eventual presença de malignidade ou de secreção hormonal subclínica.^(1,2)

Em relação ao córtex adrenal, as manifestações clínicas de secreção hormonal tumoral podem ser classificadas em: hiper-cortisolismo, ou síndrome de Cushing, decorrente de neoplasias (adenomas e carcinomas) ou hiperplasias; hiperandrogenismo, ou síndrome virilizante, mais comum em carcinomas e na hiperplasia adrenal congênita (HAC); secreção mista de cortisol e androgênios; síndrome feminilizante (bastante rara); hiperaldosteronismo primário, ou síndrome de Conn, causado habitualmente por lesões benignas (adenomas e hiperplasias), sendo a principal etiologia da hipertensão endócrina, associada a hipocalcemia nas formas mais graves.⁽³⁻⁵⁾ Todas as condições de hipersecreção hormonal citadas, à exceção da síndrome feminilizante, são mais comuns no sexo feminino, independente da faixa etária.

As doenças adrenocorticais benignas têm curso indolente; em contraste, os carcinomas, apesar de raros, devem ser reconhecidos e tratados precocemente devido à sua agressividade e prognóstico desfavorável.⁽³⁾ Os tumores adrenocorticais são doenças predominantemente esporádicas, ou seja, embora pos-

sam ter determinantes genéticos importantes em sua etiologia, não estão associados a história familiar. Recentemente, diversos defeitos genéticos vêm sendo identificados em tumores adrenocorticais relacionados com síndromes hereditárias, e a maioria delas apresenta herança autossômica dominante, o que significa que um indivíduo afetado transmitirá uma mutação a 50% da sua descendência, em média.^(6,7)

Outro aspecto importante acerca do reconhecimento dos aspectos hereditários é a possibilidade da doença adrenocortical estar associada com manifestações clínicas em outros órgãos, como ocorre nas síndromes de Li-Fraumeni (LFS, sigla do inglês *Li-Fraumeni syndrome*), de Beckwith-Wiedemann (BWS, sigla do inglês: *Beckwith-Wiedemann syndrome*) e de Gardner, ou na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) e ainda no complexo de Carney (CNC).^(6,7) A avaliação clínica minuciosa, incluindo a história familiar detalhada, é fundamental para orientar na escolha de um teste genético dirigido para a suspeita clínica. Existem testes genéticos disponíveis para algumas dessas síndromes na prática clínica, mas este tipo de exame só deve ser realizado após aconselhamento genético e consentimento informado, e somente se o resultado tiver influência na prestação de cuidados de saúde. Esta revisão pretende auxiliar na identificação de doenças hereditárias, diante de um diagnóstico de tumor adrenal, ou ainda nos diferentes tipos de hiperplasia adrenal (Tabela 1).

SÍNDROMES TUMORAIS RELACIONADAS A NEOPLASIAS E HIPERPLASIAS ADRENOCORTICAIS

Síndrome de Li-Fraumeni

A LFS é uma condição hereditária de transmissão autossômica dominante, causada por mutações no gene supressor tumoral *TP53*, um dos responsáveis pela integridade do genoma. Como consequência, diversos órgãos podem sofrer alterações celulares, incluindo instabilidade genômica com descontrole da proliferação celular e da apoptose, devido à inativação da proteína TP53 e a outros efeitos oncogênicos relacionados ao tipo da mutação. A LFS é caracterizada pela predisposição precoce a vários tipos de neoplasia, incluindo câncer de mama, de cérebro, leucemia, osteossarcoma e sarcoma de partes moles, além do carcinoma adrenocortical, presente em cerca de 3 a 10% dos pacientes.^(6,8)

Essa síndrome possui alta penetrância e expressividade variada, elevando em 50 vezes o risco de seus portadores em desenvolver câncer antes dos 40 anos, se comparado à população geral. O diagnóstico de câncer é realizado até a sexta década de vida para quase a totalidade dos pacientes com LFS.⁽⁹⁾ Desde 1998, as características da LFS vêm sendo definidas e atualizadas para auxiliar na identificação de famílias com risco para essa síndrome tumoral, incluindo critérios de LFS clássica e de suas variantes.⁽⁸⁾ O rastreamento das mutações no gene *TP53*, baseado nos critérios de Chompret revisados em 2008, deve ser realizado nas seguintes situações: (I) indivíduo com tumor pertencente ao espectro de tumores da LFS antes dos 46 anos de idade, e pelo menos um parente de primeiro ou segundo

Tabela 1. Classificação histopatológica de processos tumorais do córtex adrenal relacionados com as síndromes hereditárias e suas principais características clínicas

Classificação histopatológica	Doença relacionada (frequência*)	Principais manifestações clínicas	Genes relacionados
Carcinoma	Síndrome de Beckwith-Wiedemann (5%)	^(a) Síndrome de supercrescimento, hipoglicemia neonatal, organomegalias, blastomas, citomegalia adrenal	<i>IFG-2, H19, CDKN1C, KCNQ1OT1</i>
	Síndrome de Li-Fraumeni (5%)	Sarcoma de tecidos moles, osteossarcoma, câncer de mama, tumor cerebral e de plexo coróide, leucemia	<i>TP53</i>
	Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (<1%)	^(b) Tumores paratireoidianos, pancreáticos e hipofisários	<i>MEN1</i>
	Síndrome de Gardner (<1%)	^(c) Polipose adenomatosa familiar, osteomas, tumores desmóides, meduloblastomas	<i>APC</i>
Adenoma	Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (24%)	Descritas acima ^(b)	<i>MEN1</i>
	Síndrome de Gardner (12%)	Descritas acima ^(c) . Hiper cortisolismo ou hiperaldosteronismo são pouco comuns	<i>APC</i>
	Síndrome de Beckwith-Wiedemann (10%)	Descritas acima ^(a) (além de cistos ou pseudocistos adrenais benignos, 28%)	<i>IFG-2, H19, CDKN1C, KCNQ1OT1</i>
Hiperplasia			
Macronodular	Hiperplasia Adrenal Congênita Bilateral (100%)	Insuficiência adrenal, virilização (adenomas e mielolipomas adrenais em alguns casos)	<i>CYP21B, CYP11B, CYP17A, HSD3B2</i>
	PMAH familiar (~100%)	Hiper cortisolismo e/ou aldosteronismo	<i>ARM5, GPCR₃**</i> , <i>CYP11B1, KCNJ5</i>
	Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (35%)	Descritas acima ^(b)	<i>MEN1</i>
Micronodular (PPNAD***)	Complexo de Carney (90%)	Hiper cortisolismo, lesões pigmentares cutâneas, mixomas cardíacos e mucosos, outros tumores endócrinos	<i>PRKARIA</i>

*Frequência da detecção do tipo de processo tumoral adrenocortical relacionado, em cada doença hereditária citada. **GPCRs: receptores acoplados à proteína G, encontrados de forma aberrante ou anômala no córtex adrenal, específicos para vários ligantes hormonais, tais como: GIP, catecolaminas, vasopressina, LH/hCG, serotonina ou angiotensina. ***Doença adrenocortical nodular pigmentar primária.

grau com tumores relacionados a LFS (exceto câncer de mama) antes dos 56 anos de idade ou com múltiplos tumores, ou (II) indivíduo com múltiplos tumores (exceto múltiplos tumores de mama), dois dos quais pertencentes ao espectro de tumores da LFS e o primeiro deles ocorrido antes dos 46 anos de idade, ou (III) pacientes com carcinoma adrenocortical ou tumor de plexo coróide, independente do histórico familiar.⁽⁷⁾

Além da dificuldade de acompanhamento dos portadores de LFS devido ao espectro tumoral diversificado, existem poucas técnicas de rastreamento eficazes, à exceção do câncer de mama em idade precoce. Porém, de acordo com os critérios atuais, para todo o paciente com o diagnóstico de carcinoma adrenocortical, recomenda-se o teste genético para a mutação de *TP53*, mesmo na ausência de síndrome tumoral familiar. Vale ressaltar que a prevalência dessas mutações germinativas varia de acordo com a faixa etária, sendo maior em crianças com carcinoma adrenocortical (50 a 80%) e menor em adultos (3 a 6%), com predomínio em mulheres.^(10,11)

Uma alteração genética muito interessante é a mutação germinativa R337H, específica da população brasileira, indicando

que essa mutação teve origem num ancestral comum na maioria dos pacientes brasileiros com tumores adrenocorticais.⁽¹²⁾ Essa mutação foi identificada no gene *TP53* em 90% dos casos de carcinoma adrenocortical nas Regiões Sul e Sudeste do Brasil, especialmente em crianças,⁽¹³⁾ de forma isolada ou em associação com a LFS.⁽¹⁴⁾ Outras mutações têm sido estudadas na LFS, como as relacionadas aos genes *BRCA2* e *CHEK2*, que predis põem ao câncer de mama, porém ainda não se evidenciou associação com tumores adrenocorticais.⁽⁸⁾

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

A BWS é um dos distúrbios de crescimento pediátrico mais comuns, que afeta ambos os sexos em igual frequência, com prevalência entre 0,05 a 0,07 por 1.000 nascimentos. Não há consenso quanto a critérios diagnósticos, contudo, as características mais comuns da BWS são organomegalias, onfalocele, macroglossia, hemi-hipertrofia e presença de grandes células anormais (citomegalia) no córtex adrenal. No período neonatal, há alta incidência de hipoglicemias transitórias, a maioria das vezes com resolução

espontânea. Este tipo de manifestação pode não ser valorizado na infância, visto que há formas incompletas da BWS, bem como manifestações tardias de supercrescimento. Dentre as massas tumorais malignas encontradas na BWS, há maior prevalência de tumor de Wilms (nefroblastoma), hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical, rabdomiossarcoma e neuroblastoma.⁽¹⁵⁾

É frequente o acometimento das glândulas adrenais (Tabela 1), principalmente na forma de doenças benignas (adenomas, cistos e hiperplasias do córtex adrenal), mas também são descritos carcinomas, alguns com hiperfunção hormonal.⁽⁷⁾ A etiologia da BWS é complexa, em razão do envolvimento de dois domínios do cromossomo 11p15.5, chamados regiões de controle de impressão gênica (*imprinting*), que regulam a expressão de genes de fatores de crescimento embrionário (*IGF2* e *H19*) e também de genes relacionados ao ciclo celular (*CDKN1C*, *KCNQ10T1* e *KCNQ1*). Há uma variedade de defeitos de *imprinting* parental, desde mutações pequenas até alterações cromossômicas identificáveis no cariótipo, proporcionando efeito aumentado do gene *IGF2* ativo (expresso pelo alelo paterno). É interessante salientar que a superexpressão da proteína IGF-2 e de seu receptor tem sido amplamente estudada como marcador tumoral de prognóstico no carcinoma adrenocortical esporádico, bem como potencial alvo farmacológico no tratamento anti-tumoral desse tipo de neoplasia.⁽⁶⁾ Em cerca de 15% dos casos de BWS, confirma-se uma síndrome tumoral familiar, com herança genética autossômica dominante, majoritariamente por mutações nos genes *CDKN1C* ou microdeleções em uma região de controle de *imprinting*.⁽¹⁵⁾ Estes defeitos, somados a alterações em outros genes prevalentes, correspondem a 80% dos casos já descritos.⁽¹⁶⁾

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

A NEM1 é uma doença caracterizada pela presença de tumores em duas ou mais glândulas endócrinas, além de multiplicidade de tumores dentro de um mesmo órgão, especialmente em paratireoides, adeno-hipófise e pâncreas neuroendócrino. Manifesta-se clinicamente até a quinta década de vida, com hiperparatireoidismo primário multifocal na maioria dos casos, tendo igual distribuição entre os sexos. É considerada familiar em cerca de 90% dos casos, quando pelo menos um parente de primeiro grau de um indivíduo com NEM1 apresenta no mínimo uma das características da doença.⁽¹⁷⁾ Apresenta uma herança autossômica dominante de alta penetrância, com risco de desenvolvimento de tumores endócrinos e não endócrinos, incluindo collagenomas, angiofibromas faciais e tumores adrenocorticais. O acometimento da glândula adrenal na NEM1 é descrito em cerca de 20 a 40% dos casos, com predomínio de hiperplasias não funcionantes e benignas; mas a detecção de lesões adrenais foi relatada em até 73% dos pacientes submetidos à ultrassonografia endoscópica, embora este não seja o método mais utilizado na prática clínica.^(7,18)

A patogênese dessa síndrome neoplásica segue o modelo clássico de 'dois hits' de carcinogênese do gene supressor tumoral *NEM1*.⁽¹⁹⁾ [Knudson, 1993 #1620; Marx, 1998 #1630; Marx, 1998 #1630] O primeiro *hit* é uma mutação heterozigótica ger-

minativa herdada dos parentes de primeiro grau ou desenvolvida no estágio embrionário e presente em todas as células ao nascimento. O segundo *hit* é uma mutação somática, que ocorre em células endócrinas predispostas, conferindo suscetibilidade para o desenvolvimento tumoral. O gene *NEM1*, localizado no cromossomo 11q13, produz a proteína *menin*, amplamente expressa nos tecidos endócrinos e não endócrinos, onde participa da regulação de diversos fatores de transcrição. Cerca de 50% das mutações já descritas para este gene alteram seu quadro de leitura (*frameshift*), 20% são mutações que determinam o término da transcrição (*nonsense*) e 10% impedem o processamento correto do RNA mensageiro (*splicing*).⁽²⁰⁾ Apesar das centenas de mutações germinativas já descritas, não existe correlação genótipo-fenótipo, e a etiologia da tumorigênese adrenal não parece ser um efeito direto da inativação do gene *MEN1*.

Síndrome de Gardner

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante, primariamente associada com desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon antes da idade adulta, com aumento do risco de câncer colorretal. Historicamente, a combinação de PAF com manifestações extracolônicas define a síndrome de Gardner, com o desenvolvimento de osteomas, tumores desmóides, tumores no sistema nervoso central (meduloblastomas) e tumores adrenocorticais. Atualmente sabe-se que mutações germinativas em um único gene chamado *adenomatous polyposis coli* (*APC*) causam tanto a síndrome de Gardner quanto a PAF isolada, bem como sua forma atenuada (com manifestação colônica tardia).⁽²¹⁾

As massas adrenais são manifestações extraintestinais frequentes nesta síndrome, sendo duas ou quatro vezes mais comuns em portadores da PAF do que na população geral. A maioria dos casos é representada por adenomas não funcionantes do tipo incidentaloma (Tabela 1), havendo apresentações clínicas menos comuns que incluem síndrome de Cushing ou hiperaldosteronismo primário; do ponto de vista anatomopatológico, estão descritos achados mais raros de hiperplasia adrenocortical bilateral e de carcinomas adrenocorticais.⁽⁷⁾ Visto que a maior parte dos casos corresponde a massas adrenais não funcionantes, benignas e encontradas acidentalmente, não há protocolos estabelecidos para o rastreio sistemático de lesão adrenal, a menos que o paciente apresente sinais clínicos sugestivos de alterações endócrinas.⁽²²⁾

Mutações no gene *APC* têm sido encontradas em até 85% dos tumores adrenocorticais associados à síndrome de Gardner. Esse gene regula expressão da betacatenina, uma proteína com função estrutural no tecido epitelial. Alterações genéticas na proteína APC levam à perda do antagonismo da via de sinalização Wnt/betacatenina, favorecendo o desenvolvimento de lesões benignas e malignas em diferentes órgãos. O acúmulo da betacatenina no citoplasma e no núcleo celular, secundário à mutação no *APC*, pode ser identificado por imunoistoquímica no exame anatomopatológico do tumor adrenocortical. Ao contrário, nos tumores adrenais esporádicos (e, portanto, sem relação com a polipose familiar) com positividade para betacatenina, não há

alteração no gene *APC*, sendo encontradas mutações em outros genes da via Wnt/betacatenina.^(6,23)

Complexo de Carney e doença micronodular adrenocortical

O CNC é uma síndrome hereditária de neoplasias múltiplas, caracterizada por manchas pigmentadas na pele, nevos azuis, mixomas mucosos e cardíacos, schwannoma melanocítico psamomatoso e tumores de células de Sertoli calcificados.⁽²⁴⁾ As lesões pigmentares cutâneas são relatadas em mais de 80% dos pacientes constituindo um dos três critérios diagnósticos maiores para CNC. As lesões endócrinas envolvidas no CNC incluem neoplasia testicular, tumor hipofisário produtor de GH e de prolactina, câncer de tireoide e doença nodular pigmentada das adrenais (PPNAD, sigla do inglês *primary pigmented nodular adrenal disease*), sendo esta a manifestação endócrina mais frequente, uma variante da displasia ou hiperplasia micronodular adrenal independente de ACTH.⁽²⁴⁾

Na PPNAD, as adrenais podem se apresentar com tamanho reduzido e conter múltiplos pequenos nódulos pigmentares corticais com atrofia internodular, sendo a única causa de síndrome de Cushing na qual micronódulos pigmentares bilaterais são tipicamente visíveis em exame macroscópico do córtex adrenal.⁽²⁵⁾ Com distribuição bimodal, a maioria dos casos é diagnosticada na segunda e terceira décadas de vida, enquanto que alguns pacientes desenvolvem a doença durante a primeira infância. Caracteristicamente, pacientes portadores de PPNAD apresentam resposta paradoxal ao teste de supressão com dexametasona, verificada por meio da elevação de cortisol durante o teste diagnóstico.⁽²⁶⁾

O CNC é uma doença autossômica dominante heterogênea, associada a dois *loci* gênicos; em cerca de 60% dos pacientes são encontradas mutações inativadoras que codificam a subunidade regulatória tipo 1A da proteína quinase dependente de AMPc (PRKAR1A), relacionada ao *locus* 17q22-24. O gene *PRKAR1A* é considerado um supressor tumoral, sendo frequentemente descrita a perda do alelo selvagem.⁽²⁷⁾ Entre os pacientes com CNC e com síndrome de Cushing, a frequência da mutação desse gene alcança 80%. Um estudo de duas grandes famílias demonstrou que uma mutação no códon de iniciação da *PRKAR1A* resulta num fenótipo específico com síndrome de Cushing leve.⁽²⁸⁾

HEREDITARIEDADE EM DOENÇAS ADRENOCORTICAIS

Hiperplasia adrenal congênita

A HAC é uma das mais comuns doenças autossômicas recessivas, na qual a manifestação clínica só ocorre quando o indivíduo herda um alelo mutante de cada genitor. Mais de 95% de todos os casos de HAC são causados por deficiência da enzima esteroide-21-hidroxilase codificada pelo gene *CYP21A2*, sendo infrequentes as deficiências de 11 β -hidroxilase, 17 α -hidroxilase, e 3 β -hidroxiesteroide-desidrogenase.⁽²⁹⁾ A gravidade dos sintomas clínicos varia de acordo com o nível de atividade da 21-hidroxilase residual, sendo que o alelo com a mutação mais branda

determina o fenótipo. Este pode variar desde uma forma grave de virilização e insuficiência adrenal com ou sem perda de sal (forma clássica), até apresentações clínicas mais brandas (forma não clássica) causadas por mutações que levam à diferentes graus de disfunção da atividade enzimática.⁽³⁰⁾

As alterações que causam deficiência enzimática são deleções do gene, grandes conversões gênicas ou, mais comumente, mutações pontuais, presentes em dois terços dos alelos mutados.⁽³¹⁾ A elevada incidência de heterozigotidade para mutações da enzima *CYP21*, que afeta cerca de 1 em cada 60 indivíduos da população caucasiana em geral, justifica-se pela presença do pseudogene altamente homólogo, *CYP21A1P*, que pode transferir mutações deletérias para o gene ativo *CYP21A2*.

Na HAC, sobretudo nas formas clássicas, os defeitos enzimáticos prejudicam a secreção de cortisol, e, por isso, há hipersecreção compensatória de ACTH resultando num aumento bilateral das adrenais com hipertrofia, hiperplasia e aumento na síntese de precursores de cortisol.⁽³¹⁾ Nas formas não clássicas, muito mais frequentes porém de menor gravidade, o fenótipo é muitas vezes semelhante ao da síndrome dos ovários policísticos.⁽³²⁾ Entre os pacientes com hiperplasia adrenal dependente de ACTH, há maior incidência de adenomas adrenais em relação à população geral, bem como de mielolipomas adrenais volumosos, principalmente nos pacientes com má aderência ao tratamento com glicocorticoides.⁽³³⁾ Ao contrário da hipótese de estimulação do crescimento dependente de ACTH e de outros fatores tróficos, a presença das mutações no gene *CYP21A2* não representa um mecanismo de destaque na tumorigênese adrenal.

Hiperplasia macronodular primária das adrenais

A hiperplasia macronodular adrenal primária é uma causa rara e insidiosa de síndrome de Cushing e de hiperaldosteronismo primário, que pode se apresentar de forma uni ou bilateral. Seu estudo tem despertado interesse nas duas últimas décadas, após ter sido demonstrada que sua secreção não é autônoma, mas que obedece ao estímulo fisiológico de hormônios endógenos sobre seus receptores acoplados à proteína G (GPCR, sigla do inglês *G-protein-coupled receptors*). Tais receptores, expressos de maneira aberrante no córtex adrenal, podem estimular a proliferação celular.^(4,34,35) Além disso, foi demonstrada secreção de ACTH no próprio tecido adrenal, a qual poderia controlar a síntese de cortisol, tornando inadequada a antiga denominação AIMAH (em inglês: *ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia*).^(36,37) Dessa, Além disso, em estudos de famílias com hiperplasia adrenal, têm sido detectados diversos casos de doença unilateral, tornando também inapropriada a designação “BMAH” utilizada para hiperplasia macronodular adrenal “bilateral”.^(36,38) Por isso, a terminologia atualmente proposta para esse tipo de doença utiliza a abreviatura PMAH (do inglês *primary macronodular adrenal hyperplasia*) para designar hiperplasia macronodular adrenal primária (Tabela 1), diferenciando-a da hiperplasia adrenal secundária ao excesso de ACTH observado na doença de Cushing, de origem hipofisária ou ectópica.⁽³⁸⁾

A grande parte dos casos de PMAH é diagnosticada entre 50 a 60 anos de idade, seja pela descoberta de incidentalomas adre-

nais por meio de exames de imagem, seja durante a investigação de hipercortisolismo ou hiperaldosteronismo primário.^(1,4) A prevalência exata dos casos hereditários ainda não é conhecida, porém há diferentes famílias de portadores, descritas na literatura. A principal forma de manifestação é a síndrome de Cushing subclínica, relacionada ao estímulo de diferentes GPCR no córtex adrenal; a expressão desses receptores é anormal, porém nenhuma mutação foi identificada até então. Por outro lado, foram encontradas mutações germinativas no novo gene *ARMC5* em até 50% de casos aparentemente esporádicos de PMAH. Estudos funcionais sugerem um papel do *ARMC5* como gene supressor tumoral e na regulação da expressão adrenal do receptor para ACTH e de enzimas da esteroidogênese. Além disso, há uma possível associação desse gene com o desenvolvimento de meningiomas em pacientes com PMAH.⁽³⁸⁾

Classicamente, o hiperaldosteronismo primário é descrito como causa de hipertensão hereditária independente de renina, podendo existir três subtipos de hiperaldosteronismo familiar, em sua maioria relacionados a hiperplasias macronodulares adrenais.⁽³⁹⁾ O tipo 1 é bastante raro, tem herança autossômica dominante, e se caracteriza por um hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide. Sua fisiopatologia é interessante, porque o tratamento com glicocorticoide é capaz de controlar a doença por impedir o estímulo do ACTH sobre a aldosterona sintetase, que é expressa a partir de um gene mutante quimérico, formado pela combinação de *CYP11B1* e *CYP11B2*. A genética do hiperaldosteronismo familiar do tipo 2 ainda não é conhecida, enquanto que novas formas da doença vêm sendo designadas como tipo 3, tais como a identificação de diferentes tipos de mutações germinativas no gene de canal de potássio *KCNJ5*.⁽³⁹⁾

CONCLUSÃO

Os tumores adrenocorticais e hiperplasias adrenais são doenças altamente prevalentes. No entanto, o reconhecimento de síndromes familiares pode ser difícil na prática clínica, devido à raridade das mesmas. A descoberta de genes responsáveis e possíveis associações com genes já descritos contribuem para o entendimento dos mecanismos de doença envolvidos e suas manifestações clínicas. Além disso, a identificação de mutações germinativas nas doenças familiares contribuem também para a descoberta de defeitos genéticos somáticos em tumores adrenais esporádicos. Com o avanço de pesquisas genético-epidemiológicas, a prevalência de cada uma das doenças abordadas será melhor estabelecida, permitindo ampliar estratégias diagnósticas e terapêuticas, oferecer aconselhamento genético aos familiares e direcionar as políticas públicas de assistência ao paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos financiamentos advindos do programa Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Universidade Estadual de Londrina (PIBIC/CNPq/UEL) (R.A. Weidmann), do programa *Salary Grant* da *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (I.Bourdeau) e do programa de produtividade em

pesquisa da Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná (T.L.Mazzuco).

REFERÊNCIAS

1. Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(3):203-10.
2. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, 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(2):637-44.
3. Latronico AC, Prando A. Tumores Adrenocorticais. In: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Associação Médica Brasileira. Conselho Brasileiro de Radiologia. Projeto Diretrizes [Internet]. São Paulo; 20 de junho de 2006. [citado 2015 Jan 21]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/39-Tumores.pdf
4. Mazzuco TL, Grunenwald S, Lampron A, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant hormone receptors in primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2010;42(6):416-23.
5. Muller M, Mazzuco TL, Martinie M, Bachelot I, Chabre O. Diagnosis of Cushing's syndrome: A retrospective evaluation of clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2006;17(5):334-8.
6. Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):67-84.
7. Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, Crespigio J, Bourdeau I. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):1-10.
8. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugières L, Chompret A, Paillerets BB, Stopponnet D, Bonaiti-Pellié C, Frébourg T; French LFS Working Group. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet.* 2008;45(8):535-8.
9. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):260-71.
10. Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E476-85.
11. Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E119-25.
12. Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(5):647-50.
13. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(16):9330-5.
14. Giacomazzi J, Selistre SG, Rossi C, Alemar B, Santos-Silva P, Pereira FS, et al. Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. *Cancer.* 2013;119(24):4341-9.
15. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8-14.

16. Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders. *J Hum Genet.* 2013;58(7):402-9.
17. Hoff AO, Hauache OM. [Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(5):735-46. Portuguese.
18. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):269-79.
19. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Emmert-Buck MR, et al. Germline and somatic mutation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Intern Med.* 1998;243(6):447-53.
20. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008;29(1):22-32.
21. Hegde M, Ferber M, Mao R, Samowitz W, Ganguly A; Working Group of the American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med.* 2014;16(1):101-16.
22. Roos A, Groen EJ, van Beek AP. Cushing's syndrome due to unilateral multiple adrenal adenomas as an extraintestinal manifestation of familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(2):239.
23. Durand J, Lampron A, Mazzuco TL, Chapman A, Bourdeau I. Characterization of differential gene expression in adrenocortical tumors harboring beta-catenin (CTNNB1) mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):E1206-11.
24. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):389-99.
25. Morin E, Mete O, Wasserman JD, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E202-6.
26. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med.* 1999;131(8):585-91.
27. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000;26(1):89-92.
28. Bertherat J. Adrenocortical cancer in Carney complex: a paradigm of endocrine tumor progression or an association of genetic predisposing factors? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):387-90.
29. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1038:14-43.
30. Bachega TA, Brenha EM, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):786-90.
31. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:190-7.
32. Pignatelli D. Non-classic adrenal hyperplasia due to the deficiency of 21-hydroxylase and its relation to polycystic ovarian syndrome. *Front Horm Res.* 2013;40:158-70.
33. Almeida MQ, Kaupert LC, Brito LP, Lerario AM, Mariani BM, Ribeiro M, et al. Increased expression of ACTH (MC2R) and androgen (AR) receptors in giant bilateral myelolipomas from patients with congenital adrenal hyperplasia. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:42.
34. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, Mazzuco TL, Tremblay J, Hamet P. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):1-15.
35. Mazzuco TL, Chabre O, Feige JJ, Thomas M. Aberrant GPCR expression is a sufficient genetic event to trigger adrenocortical tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;265-266:23-8.
36. Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2147-9.
37. Mazzuco TL, Thomas M, Martinie M, Cherradi N, Sturm N, Feige JJ, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(9):1452-62.
38. Frago MC, Alencar GA, Lerario AM, Bourdeau I, Almeida MQ, Mendonca BB, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol.* 2015;224(1):R31-43.
39. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol.* 2015;224(2):R63-77.