



Heterotopia da Suprarrenal na Trompa de Falópio: Um Caso Clínico

Luís Miguel Fernandes de Araújo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Dr. José Alberto Fonseca Moutinho

Abril de 2021

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. José Alberto Fonseca Moutinho, por todo o apoio e constante atenção que concedeu para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, por sempre acreditarem em mim e por todo o esforço que tiveram para que o meu sonho de estudar Medicina fosse realizado. Por fazerem de mim o que sou hoje e por serem os principais impulsionadores de tudo na minha vida.

Aos meus irmãos, por estarem sempre ao meu lado e ajudarem-me a superar todos os desafios.

Aos meus amigos de sempre, por permanecerem ao meu lado em todas as fases mais importantes da minha vida e conseguirem ser a melhor companhia em todos os momentos.

Aos meus amigos da Faculdade, por caminharem ao meu lado nesta jornada e serem um suporte essencial para esta aventura. Que continuemos a nos apoiar e principalmente festejar juntos.

À minha namorada, nada disto seria possível sem ti. Desde que nos conhecemos que foste a minha “estrela do Norte” e obrigado pelo que me fizeste crescer.

Resumo

A Heterotopia da Suprarrenal é uma patologia considerada rara, que é encontrada na maioria das vezes de forma acidental. Embora a sua etiologia não seja totalmente conhecida, sabe-se que muito provavelmente é uma patologia com origem na fase embrionária, daí a maior incidência de casos serem relatados em idade infantil. Em adultos, principalmente do sexo feminino, considera-se que seja subdiagnosticada e isto parece ocorrer devido a uma clínica frequentemente assintomática e ao seu tamanho normalmente pequeno que fazem com que seja de difícil diagnóstico.

Neste trabalho é descrito um caso clínico de uma mulher de 73 anos que foi encaminhada para uma consulta de ginecologia no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) por queixas de metrorragias pós-menopausa. O exame ginecológico identificou um tumor vegetante localizado no colo do útero. A biópsia do tumor foi sugestiva de adenocarcinoma endometrióide. A Ressonância magnética (RMN) pélvica demonstrou que o tumor estava limitado apenas ao colo do útero. O tumor foi classificado como adenocarcinoma endometrióide do endocolo, no estágio II da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e tratado com quimiorradioterapia primária, seguida de Histerectomia de Wertheim-Meigs com linfadectomia pélvica e lombo-aórtica. Na análise das peças operatórias foi identificada a presença de uma Heterotopia da Suprarrenal na Trompa de Falópio esquerda.

A revisão da literatura sobre a heterotopia da suprarrenal que foi feita a partir deste caso clínico, permitiu perceber que a heterotopia da suprarrenal, pela sua raridade, suscita muitas questões, principalmente com a identificação das suas implicações a longo prazo, mas também quanto a opções de tratamento e metodologia de *follow-up*.

Palavras-chave

Heterotopia; Ectopia; Suprarrenal; Ginecologia; Trompa de Falópio

Abstract

Adrenal Heterotopia is a rare condition that most times is found accidentally. Although its etiology is not fully known, it's known that it's probably a pathology originating in the embryonic phase, hence the highest incidence of cases being reported in childhood. In adults, mainly females, it is considered to be underdiagnosed and this appears to be due to an often asymptomatic clinic and its normally small size, that make it difficult to diagnose.

This work describes a clinical case of a 73-year-old woman who was referred to a gynecology consultation at Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira with complaints of post-menopausal metrorrhagia. Gynecological examination identified a vegetating tumor located at the cervix. The tumor biopsy was suggestive of endometrioid adenocarcinoma. Pelvic magnetic resonance imaging demonstrated that the tumor was limited only to the cervix. The tumor was classified as endometrioid adenocarcinoma of the endocervix in stage II of FIGO and treated with primary chemoradiotherapy, followed by Whertheim-Meigs Hysterectomy with pelvic and para-aortic lymphadenectomy. In the analysis of the surgical specimens, the presence of an adrenal heterotopia in the left fallopian tube was identified.

The literature review on the adrenal heterotopia, that was made for this clinical case, allowed us to understand that the adrenal heterotopia, because of its rarity, raises many questions, mainly in the identification of its long-term implications, but also regarding treatment options and follow-up methodology.

Keywords

Heterotopia; Ectopia; Adrenal; Gynecology; Fallopian tube

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Palavras-chave.....	v
Abstract.....	vii
Keywords.....	vii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	2
2. Métodos.....	3
3. Resultados.....	5
3.1 Caracterização da Heterotopia da Suprarrenal.....	5
3.1.1 Epidemiologia.....	5
3.1.2 Embriologia.....	6
3.1.3 Etiologia e Patogenia.....	7
3.1.4 Diagnóstico.....	9
3.1.5 Histologia.....	10
3.1.6 Tratamento.....	12
3.1.7 Prognóstico.....	12
3.2 Descrição do caso clínico.....	14
3.3. Tabela 1 - Descrição dos casos clínicos encontrados na literatura.....	17
4. Discussão.....	27
5. Conclusão e Perspetivas futuras.....	31
6. Bibliografia.....	33
7. Anexos.....	37
Anexo nº1 – Autorização do Conselho de Administração do CHUCB para realização do estudo.....	37
Anexo nº2 – Parecer de Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior.....	38
Anexo nº3 – Artigo submetido para publicação na revista Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa (AOGP).....	39

Lista de Figuras

Figura 1: Nódulo branco-amarelado adjacente à trompa de Falópio (quadrado branco). Adaptado de: (16).....11

Figura 2: Nódulo da suprarrenal ectópico, consistido pelas 3 camadas do córtex da suprarrenal, sem tecido medular presente. (HE, x100). Adaptado de: (19).....11

Figura 3: Tecido cortical heterotópico da suprarrenal. (A) Exame microscópico revelou uma pequena lesão nodular na trompa de Falópio (setas), HE. (B) A lesão é composta por células que se assemelham às 3 camadas do córtex da suprarrenal, HE. O estudo imunohistoquímico demonstrou: (C) positividade para AE1/AE3 e (D) para inibina.....16

Lista de Tabelas

Tabela 1: Descrição dos casos clínicos encontrados na literatura.....17

Lista de Acrónimos

ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
DHEA	Desidroepiandrosterona
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HTA	Hipertensão arterial
TC	Tomografia computadorizada
RMN	Ressonância magnética

Folha em branco

1. Introdução

As glândulas suprarrenais são órgãos retroperitoneais que anatomicamente estão localizados logo acima dos rins. Como componentes do sistema endócrino, o seu papel principal é a produção de diversas hormonas, como o cortisol, a aldosterona, os androgénios e as catecolaminas (1).

Até há pouco tempo o tecido da suprarrenal que era encontrado fora da sua localização anatómica era classificado como ectópico ou heterotópico. Era considerado ectópico quando se localizava próximo da suprarrenal e ao longo do caminho descendente das gónadas e heterotópico quando o tecido da suprarrenal era encontrado em outros órgãos. Atualmente, segundo o livro de patologia cirúrgica escrito por Dr. Rosai, o termo heterotopia da suprarrenal é o termo geralmente usado para designar a presença de tecido da suprarrenal em qualquer localização corporal fora da sua localização anatómica (2,3).

A primeira descrição de uma heterotopia da suprarrenal remonta a 1740, quando Morgagni, durante a realização de uma autópsia a uma criança, descreveu a presença de nódulos amarelados, semelhantes ao tecido da suprarrenal, no cordão espermático (1). Posteriormente muitos casos foram reportados, envolvendo várias localizações diferentes, principalmente na zona abdominal-pélvica, mais frequentemente em zonas relacionadas com os rins e nas vias de migração embrionária das gónadas e estruturas urogenitais (2,4-6). No entanto, existem casos reportados de heterotopia da suprarrenal em diversas localizações, entre elas: fígado, pulmões, pericárdio, intracraniano, intraespinal, parede gástrica, pâncreas, cólon, plexo celíaco, testículos, ligamento largo, placenta, ovários e zona retroperitoneal (5,7,8).

Estas localizações explicam-se pelo facto dos órgãos afetados, durante a embriogénese, estarem próximos das suprarrenais e só em fases posteriores do desenvolvimento é que se afastam (9). A falta de encapsulamento da suprarrenal primordial é que permite que algumas células migrem com os órgãos adjacentes em desenvolvimento, como por exemplo, com as gónadas. (10) Até 2018, não havia nenhum caso reportado de heterotopia da suprarrenal nas trompas de Falópio (11).

1.1 Objetivos

Este trabalho surgiu a partir do interesse em efetuar uma investigação na literatura sobre a heterotopia da suprarrenal, a partir de um caso clínico que foi diagnosticado e tratado no CHUCB, Covilhã, Portugal. Foram assim propostos como objetivos:

1. Aprofundar o conhecimento sobre a patologia, nomeadamente a epidemiologia, etiologia, patogenia, diagnóstico, histologia, tratamento e prognóstico;
2. Descrição do caso clínico que evidenciou essa doença;
3. Comparação dos casos clínicos desta doença em mulheres, encontrados na literatura consultada;
4. Retirar ilações que permitam a melhoria da prática clínica.

2. Métodos

Para a realização da descrição do caso clínico deste trabalho foi feita uma consulta do processo clínico da doente em causa no CHUCB. Para esse efeito foi solicitado uma autorização à comissão de Ética da UBI e do CHUCB, que foi autorizada (em anexo).

Para a elaboração desta revisão descritiva de literatura foi efetuada uma pesquisa na base de dados Pubmed, entre Março e Abril de 2020. As palavras chave utilizadas nessa pesquisa foram: Adrenal heterotopia; Adrenal ectopia; Aberrant adrenal rests; Accessory adrenal rest; combinadas com a utilização de palavras como: Fallopian tube; Adults; Women. Apenas foram considerados artigos na língua inglesa e espanhol.

3. Resultados

3.1 Caracterização da Heterotopia da Suprarrenal

3.1.1 Epidemiologia

A heterotopia da suprarrenal chegou a ser reportada em até 50% das autópsias feitas em recém-nascidos, mas em estudos mais recentes verificou-se que a incidência varia de 1 a 9,3% nos doentes pediátricos, que foram submetidos a cirurgia por criptorquidia, hidroceles comunicante e hérnias inguinais, com subsequente exploração dessa área (12,13). Num estudo de Mendez et al. em que realizaram esse tipo de cirurgias a 1120 doentes pediátricos com idade inferior a 14 anos, encontraram-se 13 casos de heterotopia da suprarrenal e foi estimado que a média de idade de diagnóstico era de 5,8 anos (14).

Nos adultos estima-se que a incidência seja de apenas 1%, podendo isso ser resultado de involução, disseções menos aprofundadas, diferenças no diagnóstico, ou simplesmente pelo facto de ser mais complicado de se identificar na zona pélvica do adulto (12,13).

A incidência da heterotopia, como é referido, é extremamente rara em adultos, encontrada geralmente em autópsias ou cirurgias na zona da virilha. No sexo masculino o local mais comum em que se encontra a heterotopia é no cordão espermático e está normalmente associado à realização de cirurgias por criptorquidia, hérnia inguinal e hidrocele (13,15).

Em adultos do sexo feminino, a sua incidência é ainda mais rara, sendo que nestas, são maioritariamente detetados acidentalmente após histerectomias. O local mais comum onde se encontram é no ligamento largo e mesossalpinge (11,12,16). Num estudo efetuado em 1955 por John L. Falls verificou-se que, em 30 mulheres que efetuaram laparotomias ginecológicas, foram reportadas heterotopias da suprarrenal em cerca de 23% dos ligamentos largos que foram obtidos por histerectomia total (17,18). A incidência baixa em mulheres não é simples de se explicar mas pode refletir diferenças no diagnóstico (12).

3.1.2 Embriologia

A glândula suprarrenal tem uma dupla origem embriológica. As células que formam o córtex fetal derivam do epitélio mesodérmico (mesotélio) do celoma, que reveste a parede abdominal posterior. As células que formam a medula têm origem na ectoderme, num gânglio simpático adjacente, derivado da crista neural (9,15,19).

O córtex, inicialmente, consiste num cordão de botões celulares que pouco tempo depois se vão unir e formar uma massa celular, localizada lateralmente à aorta (3). Este tecido cortical é notado pela primeira vez quando tem cerca de 6mm, ou no início da 4ª semana fetal, e surge das células dorsais dos cordões do blastema dos corpos mesonéfricos, enquanto as células ventrais da mesma região dão origem às células intersticiais testiculares ou às células da teca ovárica (20–22). Em poucos meses as 3 zonas corticais definitivas aparecem, mas a diferenciação característica das zonas corticais só acontece no fim do período fetal. A zona glomerulosa e a zona fasciculada da glândula suprarrenal estão presentes no nascimento, mas a zona reticular só se reconhece pelo final do 3º ano de idade (23).

Em relação à medula, as células da crista neural migram em direção ao córtex da suprarrenal às 7 semanas fetais e gradualmente invadem a zona medial do tecido cortical ao longo da veia central, ganhando assim uma posição central na suprarrenal (23). À medida que os elementos que formam a medula migram para a região do córtex fetal, originam-se fragmentos de tecido, principalmente do córtex, que podem vir a formar as heterotopias da suprarrenal (8). Como resultado, suspeita-se que o evento que leva à formação da heterotopia ocorra entre a 5ª e 7ª semana de gestação (24).

Ao nascimento, as glândulas suprarrenais são 10 a 20 vezes maiores que no adulto, quando relacionado com o peso corporal do recém-nascido, e aproximadamente um terço do tamanho do rim neonatal. A suprarrenal fetal e neonatal é composta predominantemente por córtex, que tem um papel ativo na síntese de glucocorticóides, mineralocorticóides, precursores de esteróides, esteróides sexuais, estrogénios e progesterona no terceiro trimestre de gestação e durante os primeiros 3 meses após o nascimento. A glândula diminui rapidamente de tamanho à medida que o tecido fetal atrofia (23).

O desenvolvimento urogenital e das suprarrenais está intimamente associado e é por isso que o tecido da suprarrenal heterotópico é normalmente encontrado na região retroperitoneal, perto das suprarrenais, rins, e ao longo do percurso descendente do

órgãos urogenitais (2). Esta teoria explica o porquê do local mais comum, das heterotopias, no sexo masculino, seja na região do cordão espermático (5).

3.1.3 Etiologia e Patogenia

Embora atualmente se considere a heterotopia da suprarrenal, um termo generalista que também engloba as ectopias, as consideradas verdadeiras heterotopias acontecem quando a suprarrenal primordial não se separa do mesotélio celômico, incorporando-se a órgãos adjacentes como os rins ou o fígado. Esta pode ser completa ou parcial, dependendo da manutenção, ou não, de alguma parte da suprarrenal na sua posição normal (23).

Alguns autores acreditam que as heterotopias da suprarrenal possam ter origem em células com potencial para a formação de tecido da suprarrenal. No entanto a explicação mais frequentemente descrita, para a formação de heterotopias relata, como já foi referido, a invasão de elementos da medula ao córtex, dando origem à separação de fragmentos, migrando estes posteriormente com os primórdios genitais em desenvolvimento (4,25). Estes fragmentos da suprarrenal podem conter só tecido cortical ou tecido cortical e medular, dependendo se os fragmentos se quebram antes ou depois da junção do tecido medular com o córtex. Devido a isto, é mais comum encontrar-se os dois tipos de tecido em heterotopias situadas próximas à suprarrenal e só com tecido cortical em heterotopias mais próximas da zona pélvica (13,26).

Existe também uma teoria que relaciona as heterotopias da suprarrenal a alterações genéticas ou epigenéticas, envolvendo o fator esteroideogênico Ad4BP/SF-1, codificado pelo gene NR5A1 no cromossomo 3q11. Este fator é crítico para a diferenciação precoce da suprarrenal, e a expressão transgênica de Ad4BP/SF-1 em células progenitoras fetais da suprarrenal resulta em heterotopia da suprarrenal (2).

A heterotopia da suprarrenal consiste normalmente num nódulo fino amarelado de cerca de 1 a 5 mm de diâmetro e normalmente é visto ao seu redor uma cápsula de tecido conjuntivo com pequenos vasos sanguíneos (14).

Condições patológicas podem se desenvolver neste tecido ectópico semelhantes às observadas na suprarrenal na sua localização normal (4). Habitualmente esses tecidos heterotópicos tornam-se atroficos com a idade, devido ao funcionamento normal da suprarrenal, não existindo necessidade funcional para que o tecido heterotópico se mantenha viável. Quando permanecem na idade adulta frequentemente não causam

sintomas, mas podem aumentar em tamanho e manifestar-se clinicamente, libertando hormonas e produzindo sintomas que vão causar morbilidade e mortalidade nos doentes (9,26).

A heterotopia da suprarrenal poderá ter várias consequências clínicas, entre elas: hiperplasia do tecido heterotópico após adrenalectomia primária; insuficiência da suprarrenal caso o tecido heterotópico seja o único tecido da suprarrenal existente e inadvertidamente removido durante uma nefrectomia ou remoção de outro órgão em que o tecido esteja presente; transformação neoplásica, benigna ou maligna (1,8,15).

No caso de doentes que foram submetidos a adrenalectomia bilateral devido à produção patológica de ACTH (Hormona adrenocorticotrófica), como por exemplo na síndrome de Cushing ou de Nelson, poderá ocorrer uma hiperplasia compensatória do tecido heterotópico da suprarrenal que pode ser responsável pela recorrência da doença (12,19).

A insuficiência da suprarrenal ocorre quando o tecido heterotópico, removido durante uma cirurgia, é o único tecido da suprarrenal no doente (verdadeira heterotopia) ou se o tecido excisado estivesse hiperfuncional, com supressão da função das glândulas suprarrenais normais (1).

Em alguns casos, o tecido heterotópico pode ser hiperfuncional e fazer com que haja produção hormonal excessiva que leva a um conjunto de manifestações clínicas dependente da hormona que está em excesso. A produção excessiva de cortisol poderá causar uma síndrome de Cushing independente de ACTH, com manifestações clínicas como obesidade central, face em lua, eritrose facial, facilidade de aparecimento de hematomas, estrias e amenorreia. Caso a produção excessiva seja de aldosterona poderá ocorrer uma síndrome de Conn, com manifestações clínicas como hipertensão arterial (HTA), palpitações e fraqueza. Na produção excessiva de androgénios ocorrerá virilização, que terá como manifestações clínicas o hirsutismo, calvície e acne (5,11,19,27,28).

Para além do estado hiperfuncional, o tecido heterotópico pode, raramente, sofrer uma transformação tumoral maligna, existindo relatos na literatura de casos como feocromocitoma, tumor de células de Leydig, adenocarcinomas, ou tumores oncocíticos (29,30). Caso esta transformação aconteça ao mesmo tempo na suprarrenal normal e no tecido ectópico, poderá ser confundida com metástases de um tumor primitivo da suprarrenal (7). Parece existir um maior risco de malignização quando os tecidos

heterotópicos são de grandes dimensões (>5cm), têm pleomorfismo celular e mitoses elevadas (31).

3.1.4 Diagnóstico

As heterotopias da suprarrenal são geralmente não funcionais, não causando nenhum sintoma que possa indicar a sua origem, dificultando assim a sua identificação a partir de estudos hormonais ou imagiológicos (31). Caso a heterotopia da suprarrenal seja funcional e exista excesso de produção de aldosterona, cortisol e androgénios, os sintomas de origem hormonal poderão aumentar a suspeita clínica (27,32).

O diagnóstico clínico da heterotopia da suprarrenal é difícil, isto porque nos exames de imagem, o que normalmente se observa é uma massa, que pode ter um tamanho variável, mas em geral de pequenas dimensões, e com localizações muito diversas (1,31). A importância do seu reconhecimento é explicada pelo facto de que a heterotopia poderá ser o único tecido da suprarrenal que existe no corpo, e que se for removido acidentalmente, através de uma cirurgia, poderá ser fatal (29).

Os exames de diagnóstico por imagens podem ajudar a localizar as heterotopias da suprarrenal e caso já tenha sofrido transformação neoplásica, pode ajudar a diferenciar entre benignidade e malignidade. Para esse efeito a RMN parece ser a melhor técnica de imagem (31). Uma diferenciação entre heterotopias da suprarrenais benignas ou malignas poderá ser feita utilizando imagens ponderadas em T2, visto que nas malignas existe um sinal de alta intensidade, o que não ocorre nas benignas. Utilizando-se gadolínio, os de origem benigna, têm um realce moderado e um *washout* rápido, enquanto as malignas têm um realce intenso e um *washout* mais lento (32).

A tomografia computadorizada (TC) é considerada um método sensível o suficiente para localizar massas como as heterotopias da suprarrenal, mas não tão importante para distinguir se já houve transformação maligna e para confirmar se há produção hormonal (6,27).

Os indicadores morfológicos úteis para avaliar o potencial carcinogénico das heterotopias são o tamanho do tumor, os níveis hormonais, sinais de invasão vascular e um alto índice mitótico (6,11).

A citologia por aspiração com agulha fina é considerada um método de diagnóstico controverso, por existir muito pouca literatura que refira a utilização deste método.

Não sendo utilizado para chegar a um diagnóstico de heterotopia da suprarrenal, poderá levantar a suspeita, que depois terá de ser confirmada. Foi utilizado por Banik T et al. numa criança de 7 anos que demonstrava sinais de puberdade precoce, em correlação com sinais clínicos, radiológicos e bioquímicos, para chegar a um diagnóstico de heterotopia da suprarrenal. Os achados citológicos que sugeriram este diagnóstico foram a visualização de células dispersas com citoplasma granular abundante, pequenos núcleos excêntricos, cromatina granular e nucléolos proeminentes (7,33).

Geralmente a heterotopia da suprarrenal é diagnosticada acidentalmente aquando da realização de autópsias ou através de intervenções cirúrgicas, realizadas por outras causas, sendo nas cirurgias inguinoscrotais (herniotomia, orquidopexia, entre outras.) que mais vezes se encontram esses nódulos (2,14,31). Por rotina procurar por heterotopias não é considerado obrigatório (34).

A verdadeira incidência da heterotopia da suprarrenal na região urogenital é provavelmente subestimada, pois a sua incidência está relacionada com a acuidade do diagnóstico anátomo-patológico da peça operatória, conforme demonstrado pela taxa de reconhecimento intraoperatório de 14% (1).

A heterotopia deverá ser considerada como diagnóstico diferencial de massas de tecidos moles que estejam localizadas em proximidade com o sistema urogenital (35). Se o doente já tiver uma neoplasia, ela pode ser confundida com linfadenopatia ou metástases à distância (31).

3.1.5 Histologia

Histologicamente, a heterotopia da suprarrenal caracteriza-se por ter, como já referido, uma pequena dimensão, em geral, entre 1-5 mm, de consistência firme, fazendo lembrar um nódulo de gordura (Figura 1) (16). Analisando microscopicamente, verifica-se que é composto principalmente por células do córtex, podendo ocasionalmente ter também células medulares (13). Das três camadas corticais, predominam a fasciculada e a glomerulosa, sendo que a camada reticular apenas é encontrada a partir do final do terceiro ano de idade (Figura 2) (14,19). As células da zona fasciculada geralmente são grandes e poligonais com um citoplasma granular vacuolado a eosinofílico abundante e pequenos núcleos picnóticos (13,16). As células da zona reticular apresentam citoplasma granular eosinofílico brilhante e núcleos vesiculares redondos (16).

Num caso de heterotopia, que já se encontrava numa fase neoplásica, a coloração imunohistoquímica foi positiva para inibina, Melan-A, sinaptofisina, vimentina e AE1/AE3, demonstrando uma origem cortical em vez de renal ou do mesênquima (27).



Figura 1: Nódulo branco-amarelado adjacente à trompa de falópio (quadrado branco). Adaptado de: (16)

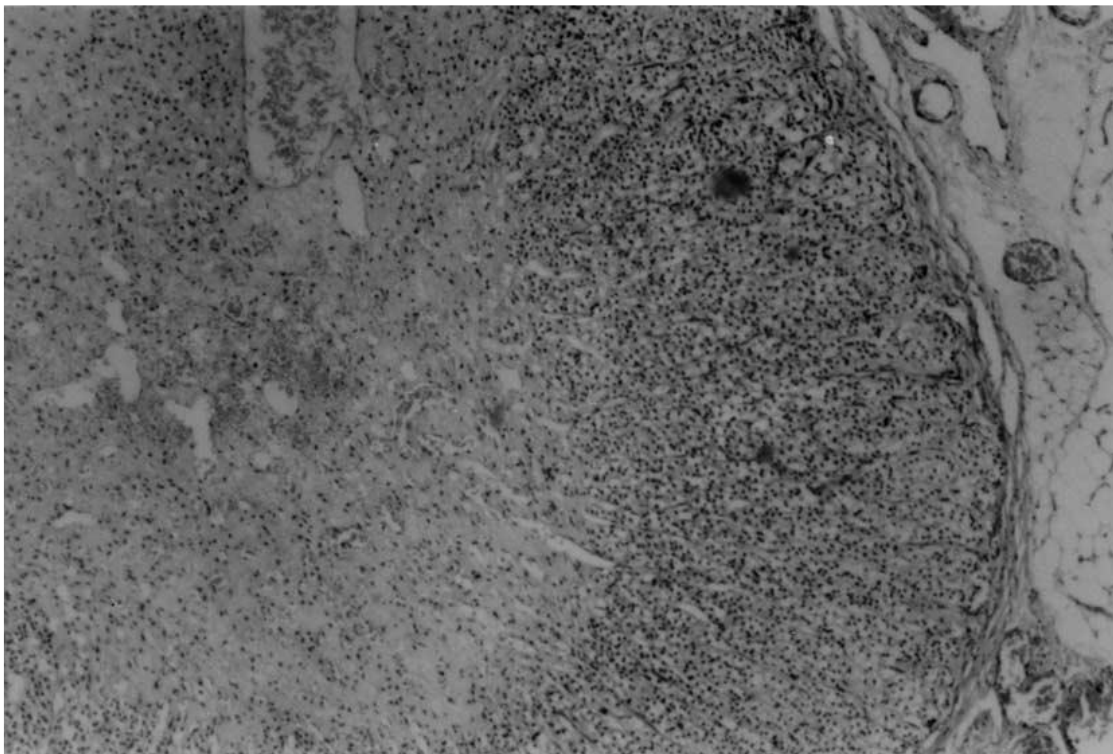


Figura 2: Nódulo da suprarrenal ectópico, consistido pelas 3 camadas do córtex da suprarrenal, sem tecido medular presente. (HE, x100). Adaptado de: (19)

3.1.6 Tratamento

O tratamento da heterotopia da suprarrenal não está bem estabelecido devido à sua raridade, mas tanto pode ser considerado efetuar terapia conservadora como efetuar uma ressecção radical (por cirurgia aberta ou minimamente invasiva) (11). São as implicações clínicas da heterotopia que ajudam a decidir a melhor abordagem cirúrgica (14).

A heterotopia é, geralmente, uma lesão benigna (sem produção hormonal), pelo que o seu interesse é principalmente como curiosidade anatómica. Nestes casos, na ausência de outras patologias, apenas é necessário vigiar imagiologicamente (12,27). Em caso de suspeita imagiológica de transformação neoplásica, o tratamento é a ressecção radical (27).

A maioria das vezes a heterotopia é encontrada acidentalmente em cirurgias feitas na área em que ela se encontra e o facto de haver a probabilidade, mesmo que baixa, de que a heterotopia se transforme em hiperplasia ou neoplasia, faz com que seja recomendado que ela seja ressecada (3,12). Habitualmente não ocorrem complicações devido à facilidade da sua remoção (19).

3.1.7 Prognóstico

Apesar de a maioria das heterotopias da suprarrenal se tornar atrófica com a maturação normal da suprarrenal, quando esta é encontrada a sua importância não deverá ser subestimada (2,36). Como referido anteriormente, quando a heterotopia é não-funcionante uma atitude vigilante é suficiente (27). Temos como exemplo um caso clínico descrito por Souverijns et al. que, considerando a possibilidade de ocorrerem complicações, um ano após o diagnóstico e excisão da heterotopia da suprarrenal, foi feito um extensivo estudo hormonal e RMN como *follow-up*, que não demonstrou qualquer alteração quer hormonal quer imagiológica (32).

Para o doente, o significado da heterotopia da suprarrenal vai depender principalmente da produção ou não de hormonas. Caso haja uma hiperprodução de hormonas, por parte da heterotopia, todos os sintomas e sinais associados, serão semelhantes à hiperprodução hormonal de uma suprarrenal alterada, como num síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo e virilismo (8). Esta hiperplasia com produção hormonal excessiva, embora rara, será importante ter em conta.

A posterior avaliação funcional da suprarrenal ou a sua observação através de meios complementares de imagem, nos casos de diagnóstico pós-cirúrgico da heterotopia, não está relatado na literatura, mas o facto de já ter ocorrido morte por insuficiência da suprarrenal, após excisão da heterotopia, faz com que seja importante a identificação das suprarrenais normais. Isto deve-se ao facto de o tecido heterotópico poder ser o único tecido da suprarrenal no corpo do doente (1,23,37).

Existe também a possibilidade de transformação da heterotopia em neoplasia. O risco de transformação em neoplasia maligna é considerada extremamente difícil de estimar, devido à sua raridade, mas estima-se que seja baixo (17,36). Após a recessão, caso a heterotopia seja retirada já numa fase neoplásica, poderá ser necessário um acompanhamento a longo prazo, devido à possibilidade de recorrência (27).

3.2 Descrição do caso clínico

Doente de 73 anos, sexo feminino, caucasiana, natural de Belmonte, dirigiu-se ao centro de saúde de Belmonte para uma consulta de ginecologia, com queixas de metrorragias pós-menopausa e dores no hipogastro, tendo sido encaminhada para a consulta de ginecologia do CHUCB, que ocorreu a 22 de Novembro de 2018. No exame ginecológico, foi detetado um pólipó endocervical friável ao qual se fez biópsia. No exame histológico e imunohistoquímico observaram-se fragmentos descoesos de epitélio exocervical, fragmentos de endocolo e fragmentos de neoplasia maligna, focalmente revestida por epitélio endocervical, com positividade para vimentina, p16, RE (intenso e difuso) e p53, mostrando tratar-se de um Adenocarcinoma Endometrióide.

Tem como antecedentes pessoais o diagnóstico de cancro da mama esquerda tendo realizado uma mastectomia aos 47 anos e 3 sessões de quimioterapia adjuvante. Não foi possível identificar o tipo histológico em causa nem a terapêutica adjuvante efetuada. Como outros antecedentes pessoais há a referir hipotireoidismo, gastrite, osteoporose, HTA.

Como terapêutica atual faz: Eutirox (Levotiroxina), Daflon® (Bioflavonoides), Irbesartan, Furosemida, Ferro, Structomax e Vitamina D.

Sem antecedentes familiares oncológicos relevantes.

Quanto à história ginecológica e obstétrica há a referir que teve a menarca aos 13 anos, com ciclos regulares, fluxo normal, sem dor e nunca fez nenhum método contraceptivo hormonal. I Gesta/ I para. Parto por cesariana aos 24 anos. Não fez aleitamento materno por agalactia. A menopausa ocorreu aos 47 anos, após a quimioterapia.

Foi orientada para a consulta de Ginecologia Oncológica, que se realizou a 15 de Janeiro de 2019. Verificou-se intensa atrofia genital que dificultou a observação adequada do colo do útero e um exame ginecológico conclusivo. Foi pedido RMN pélvica para estadiamento da neoplasia.

Na RMN, feita sem administração de contraste endovenoso e antiespasmódico devido à presença de reações de hipersensibilidade não especificadas pela doente, visualizou-se o corpo do útero, medindo cerca de 43 mm longitudinal, com contornos regulares. O endométrio era linear, homogêneo e não se visualizaram lesões expansivas na

dependência do endométrio nem do miométrio. Relatou-se uma lesão neoformativa do colo do útero, centrada ao endocolo, vertente posterior, medindo cerca de 17 x 9mm de dimensões no plano axial e cerca de 20 mm de dimensão longitudinal. Na vertente postero-lateral esquerda da região média do colo (correspondendo também à região média da lesão tumoral), definiu-se disrupção do anel estromal do colo, num padrão de invasão local. Observou-se também indefinição do contorno externo do colo do útero na vertente posterior e postero-lateral, com obliteração do plano de gordura entre o colo e o reto compatível com invasão da região adjacente dos paramétrios. Sem lesões expansivas nas regiões anexiais. Sem adenomegalias inguinais ou ilíacas. Sem ascite. Sem hidro-ureteres pélvicos. Sem evidências ósseas nos segmentos intercetados.

O tumor foi então considerado como Adenocarcinoma Endometrióide do endocolo e classificado no estágio IIB da FIGO.

Em reunião de Decisão Terapêutica, foi aconselhado à doente iniciar a terapêutica por quimiorradioterapia, a qual foi realizada em Coimbra, tendo sido submetida posteriormente no CHUCB, a 24 de Junho de 2019, a uma Histerectomia de tipo Wertheim-Meigs com linfadectomia pélvica e lombo-aórtica. O estudo da peça operatória não revelou metástase nos 10 gânglios excisados, nem nos paramétrios. O estudo histológico apenas reportou focos residuais de adenocarcinoma endometrióide e de neoplasia intraepitelial endometrióide, com positividade para RE e p53 e com um padrão “*wild-type*” no colo do útero. Na Trompa de Falópio esquerda identificou-se heterotopia da suprarrenal, com 0.2 cm, composta por células que se assemelham morfológicamente às 3 camadas do córtex da suprarrenal (fasciculada, glomerulosa, reticular) e que tinham imunoexpressão positiva a AE1/AE3 (focal) e inibina. (Figura 3)

Em reunião de Decisão Terapêutica foi decidido que a doente passaria a vigilância clínica, não havendo necessidade de terapêutica complementar. Foi avaliada pela última vez na Consulta de Ginecologia Oncológica a 11 de Novembro de 2020, não apresentando sinais clínicos de suspeição de recidiva local e disseminação à distância.

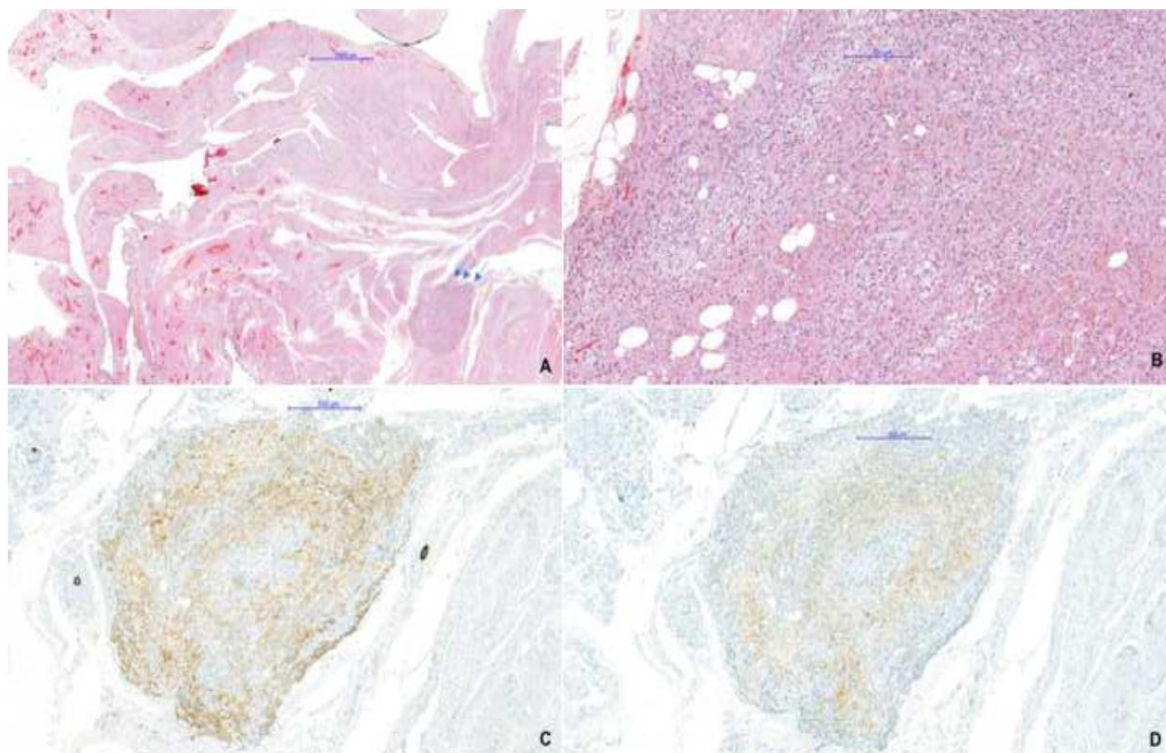


Figura 3: Tecido cortical heterotópico da suprarrenal. (A) Exame microscópico revelou uma pequena lesão nodular na Trompa de Falópio (setas), HE. (B) A lesão é composta por células que se assemelham às 3 camadas do córtex da suprarrenal, HE. O estudo imunohistoquímico demonstrou: (C) positividade para AE1/AE3 e (D) para inibina.

3.3. Tabela 1 - Descrição dos casos clínicos encontrados na literatura

Esta tabela descreve 20 casos, que foram encontrados na literatura, de heterotopia da suprarrenal em mulheres.

Autor	Idade	Descrição Clínica	Localização
Bermúdez R. (31)	81	<p>Antecedentes relevantes: HTA; Realizou em 1987 uma histerectomia com anexectomia bilateral devido a miomas uterinos e a um tecoma ovárico; Rins e suprarrenais com morfologia e tamanho normais;</p> <p>Apresentação: Quadro de dispneia acompanhado de aumento do perímetro abdominal e dor no hipocôndrio esquerdo;</p> <p>Exames complementares: Análises normais com exceção da presença de CA-125 sérico de 1.348UI/l; TC com derrame pleural esquerdo, hepatoesplenomegalia, líquido livre no abdômen que desce para a zona pélvica. Sem adenopatias retroperitoneais a valorizar.</p> <p>Indicação principal que levou a cirurgia: Identificação de um tumor sólido na linha média da região pélvica de aproximadamente 12 x 8 cm;</p> <p>Intervenção: Na laparotomia observou-se um tumor sólido de cor amarelo-alaranjado na pélvis, que se retirou na totalidade;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Neoplasia com diferenciação uniforme de córtex da suprarrenal sem critérios de malignidade;</p> <p>Imunohistoquímica: Positivo para Vimentina, calretinina, expressão de Melan-A, compatível com tecido da suprarrenal;</p> <p>Follow-up: Descartou-se a existência de carcinoma da suprarrenal segundo critérios de Weiss; Controlo hormonal pós-operatório (aldosterona, renina, ACTH, catecolaminas) normais.</p>	Pélvis
Zhong H. (2)	30	<p>G3P2; Apresentação: Teve um parto vaginal espontâneo às 40 semanas de gestação;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Um nódulo de 2mm foi encontrado numa porção seccionada da placenta e corada com hematoxilina e eosina; As células dentro do nódulo microscópico subcoriônico eram difusamente positivas para inibina alfa, Melan-A e citoqueratina Cam5.2; Os achados histológicos e imunológicos sustentaram que o nódulo era tecido heterotópico da suprarrenal.</p>	Placenta

<p>(2)</p>	<p>56</p>	<p>G4P2; Apresentação: Sem evidência clínica ou laboratorial de disfunção da suprarrenal. Admitida para realização de salpingo-ooforectomia bilateral;</p> <p>Indicação principal que levou a cirurgia: identificação de massas nos anexos ginecológicos;</p> <p>Intervenção: Salpingo-ooforectomia bilateral identificados quistos ováricos multilobulados bilaterais, diagnosticados como cistoadenomas serosos;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Durante a avaliação microscópica, um nódulo redondo de 0,2 cm foi encontrado no tecido adiposo adjacente ao hilo do ovário direito. Imunohistoquímica: células positivas para Calretinina, HMB45 e CD10, além de mostrarem imunorreatividade para anticorpos contra inibina alfa, Melan-A e Cam5.2. Os achados histológicos e imunológicos sustentaram que o nódulo era tecido heterotópico da suprarrenal.</p>	<p>Mesovário direito</p>
<p>Usta U. (15)</p>	<p>21</p>	<p>Apresentação: Distensão abdominal, dor pélvica periódica e irregularidade menstrual nos últimos 2 anos;</p> <p>Exames complementares + Indicação principal que levou a cirurgia: A ultrassonografia pélvica mostrou uma massa quística grande de 25 cm na região do ovário esquerdo.</p> <p>Intervenção: o quisto foi ressecado e diagnosticado como um cistoadenoma seroso;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Microscopicamente observou-se que na sua parede tinha um nódulo amarelo de 2 mm, de paredes bem definidas, diagnosticado como heterotopia da suprarrenal; Tecido do córtex e medula foi identificado, positivos para sinaptofisina e cromogranina A.</p>	<p>Ovário esquerdo</p>
<p>Akishima- Fukasawa Y. (38)</p>	<p>31</p>	<p>Apresentação: Admitida por síndrome de Cushing, com acne na face e tronco, fâcies lunar, edema das pernas, hirsutismo e fraqueza muscular nas extremidades inferiores; Não tinha hiperpigmentação da face ou tronco, nem HTA;</p> <p>Exames complementares + Indicação principal que levou a cirurgia: TC e RMN demonstram um nódulo num gânglio linfático supraclavicular aumentado (3 cm de diâmetro) e uma grande massa retroperitoneal ao longo da aorta abdominal; Sem alterações nas suprarrenais; Ovário direito exibe pequenas lesões quísticas; Níveis sorológicos de cortisol (30 µg/dl) e Sulfato de DHEA (1060 µg/dl) aumentados e baixos níveis de ACTH (<2 pg/ml); Foi detectada a ausência de ritmo circadiano do cortisol serológico e ausência de resposta à administração de dexametasona;</p> <p>Intervenção que levou ao diagnóstico: Foi feita uma biópsia do nódulo do gânglio linfático supraclavicular;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: com base nos achados endócrinos, radiológicos e histopatológicos, a doente foi</p>	<p>Gânglio linfático supraclavicular (retroperitoneu)</p>

		<p>diagnosticada com um tumor de restos da suprarrenal no retroperitoneu com síndrome de Cushing;</p> <p>Follow-up: Após um mês de quimioterapia, houve um rápido desenvolvimento de metástases que levou a insuficiência multiorgânica e morte, 16 meses depois da admissão.</p>	
Anderson J. (4)	62	<p>Apresentação: Há 3 dias com dor do tipo cólica abdominal, náusea e vômitos; Exame abdominal com dor à palpação na região da fossa ilíaca direita e sons intestinais diminuídos; Foi feito um diagnóstico provisório de apendicite aguda;</p> <p>Intervenção: Foi feita uma laparotomia, em que se encontrou uma inflamação aguda do apêndice com uma massa de 1 cm de diâmetro, na sua base, aderente ao íleo e mesovário. O apêndice e o nódulo foram retirados; Esse nódulo era amarelado e pensava-se tratar de um tumor carcinóide; Durante a laparotomia foi feita também uma hemicolectomia e salpingo-ooforectomia direita;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Histologicamente o nódulo era composto por tecido da suprarrenal, envolto por exsudato inflamatório. Não se identificou nenhuma alteração no hemicólon, ovário e trompa de falópio do lado direito;</p> <p>Follow-up: 4 anos e meio depois a doente encontrava-se bem.</p>	Apêndice
Chew K. (13)	22	<p>Apresentação: Distensão abdominal progressiva, associado a desconforto abdominal ligeiro com 3 meses de duração; Sem alterações dos hábitos intestinais; Sem alterações menstruais; No exame abdominal identificou-se uma massa, com consistência quística, margens bem definidas e superfície lisa, provavelmente com origem num órgão pélvico;</p> <p>Exames complementares + Indicação que levou a cirurgia: Ultrassonografia do abdómen e TC revelaram um quisto multisseptado grande (30 x 25 x 9 cm) com origem no ovário esquerdo e havia evidência de ascite; CA-125 e CA 19.9 estavam elevados;</p> <p>Intervenção: Foi efetuada uma salpingo-ooforectomia esquerda, omentectomia e linfadenectomia pélvica esquerda;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: No estudo histopatológico pós-operatório foi identificado um foco de tecido da suprarrenal heterotópico no ovário esquerdo;</p> <p>Follow-up: Não foram identificados sinais ou sintomas de produção hormonal excessiva retrospectivamente e após 6 meses de follow-up.</p>	Ovário esquerdo
Cox J. (39)	27	<p>G2P1; Apresentação: hospitalizada às 32 semanas de gestação por marcado atraso do crescimento fetal; Parto por cesariana às 36 semanas, bebê com 1500g, sexo masculino, com 42 cm e APGAR 7; Sem malformações e desenvolvimento aos 10 meses normal;</p>	Placenta

		<p>Diagnóstico histopatológico: Fragmentos da placenta foram analisados histologicamente. As vilosidades tinham aparência normal, exceto por uma área onde se encontrava um nódulo bem definido de tecido da suprarrenal. As células desse tecido eram grandes, ovais e com citoplasma granular e eosinofílico. A maior parte do nódulo era consistente com a zona fasciculada.</p>	
<p>Tingi E. (11)</p>	48	<p>G3P3; Apresentação: Menorragia e dismenorreia há 12 meses; A história menstrual da doente revelou que tinha menorragia durante 3 semanas, seguidas de 1 semana sem menstruação. Foi receitado ácido tranexâmico e progesterona para tentar controlar os ciclos menstruais, sem sucesso;</p> <p>Indicação que levou a cirurgia: Para controlo dos sintomas;</p> <p>Intervenção: a doente optou por fazer uma histerectomia total com salpingo-ooforectomia;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Ao exame histopatológico do material excisado, verificou-se que o útero, cérvix e ovários eram normais. A trompa de falópio direita evidenciava hiperplasia do epitélio e a esquerda tinha tecido heterotópico da suprarrenal, sem evidência de neoplasia;</p> <p>Follow-up: Foi decidido pela equipa do serviço de ginecologia, não efetuar mais investigações; A doente não tinha nenhum sinal ou sintoma na sua história clínica que demonstrasse uma produção hormonal anormal proveniente do tecido heterotópico.</p>	<p>Trompa de Falópio esquerda</p>
<p>Guarino A. (35)</p>	63	<p>Apresentação: História de hiperandrogenismo desde há 2 anos; Menopausa aos 53 anos; Exame clínico revelou aumento da pilosidade facial, esternal, sacral e da linha alba, com um resultado de 15 de hirsutismo no Ferriman-Gallwey; Alopecia ligeira; Sem sinais de Cushing ou acromegalia; Exame ginecológico normal;</p> <p>Exames complementares: Dosagem de hormonas como a testosterona total e livre aumentada; Ultrassonografia transvaginal demonstrou um estado pós-menopausa, com o útero e anexos atroficos; TC e ecografia pélvica sem alterações genitais, da suprarrenal e da pituitária;</p> <p>Indicação principal que levou à cirurgia: Sinais e sintomas apresentados;</p> <p>Intervenção: Foi feita salpingo-ooforectomia bilateral laparoscópica;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: O exame microscópico do tecido ovárico mostrou a presença de heterotopia da suprarrenal.</p> <p>Follow-up: Depois de 6 meses de follow-up, as manifestações androgénicas desapareceram e os níveis de testosterona normalizaram.</p>	<p>Ovário</p>

<p>Pujani M. (29)</p>	<p>21</p>	<p>Apresentação: Dor nos quadrantes inferiores do abdómen;</p> <p>Exames complementares + Indicação que levou a cirurgia: Ultrassonografia demonstra quisto anecoico no ovário esquerdo;</p> <p>Intervenção: Cistectomia laparoscópica. Foi encontrado um pequeno nódulo amarelo-acastanhado de 0.5 cm no omento, que também foi excisado;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: quisto ovárico diagnosticado como cistoadenoma no exame microscópico. O nódulo excisado era composto por tecido da suprarrenal encapsulado, composto principalmente por tecido da zona glomerulosa e da zona fasciculada, revestido por gordura do omento. Não continha tecido medular da suprarrenal.</p>	<p>Omento</p>
<p>Khandakar B. (16)</p>	<p>26</p>	<p>G1P1; Apresentação: Alterações menstruais e desconforto abdominal há 6 meses; História menstrual: menarca aos 11 anos com ciclos de 29 dias com 4-5 dias de menstruação moderada; Exame abdominal revelou uma pequena massa na zona inferior direita do abdómen;</p> <p>Exames complementares + Indicação que levou a cirurgia: Ultrassonografia mostrou uma lesão quística no ovário direito (8 x 5 cm); Ligeira anemia; Um aspirado guiado por ultrassonografia continha maioritariamente líquido claro, sem células malignas;</p> <p>Intervenção: Cistectomia com ooforectomia e salpingectomia parcial por laparotomia;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Na observação macroscópica e microscópica foi visualizado, numa parte do quisto adjacente à trompa de falópio, um pequeno nódulo (0,6 x 0,4 cm) que revelou ser tecido do córtex da suprarrenal encapsulado, sem evidência de medula. Eram mais abundantes células da zona fasciculada, seguido de células da zona reticular, com as células da zona glomerulosa a serem escassas. O diagnóstico histopatológico final foi de um cistoadenoma mucinoso do ovário direito com heterotopia da suprarrenal adjacente à trompa de falópio;</p> <p>Follow-up: Depois deste diagnóstico accidental foi feita uma reavaliação da história clínica do doente, que não revelou nenhum sinal ou sintoma de produção excessiva de hormonas por parte da heterotopia.</p>	<p>Ovário direito</p>
<p>Kasajima A. (30)</p>	<p>29</p>	<p>Apresentação: oligomenorreia e ciclos menstruais irregulares; Não apresentava virilização nem foram notadas outras alterações hormonais;</p> <p>Exames complementares + indicação principal que levou a cirurgia: Ultrassonografia transvaginal e RMN mostram uma massa regular (7 cm) e bem definida no lado esquerdo da cavidade pélvica, comprimindo a parede da bexiga; Tumor aparentemente localizado no ligamento largo;</p>	<p>Ligamento largo esquerdo</p>

		<p>Intervenção: Foi excisado o tumor sem complicações;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Ao exame macroscópico, o tumor aparentava ter áreas amarelo-acastanhadas, estava encapsulado e era composto predominantemente por tecido adiposo e células eosinofílicas; foram identificadas poucas mitoses, não havia invasão capsular ou vascular e não foi detectado necrose no tumor;</p> <p>Imunohistoquímica: As células eosinofílicas foram positivas para vimentina, fator esteroideogénico 1, alfa-inibina, Melan A, sinaptofisina, enolase neuronal específica e CD56. Este perfil é compatível com a origem suprarrenal do tumor.</p>	
Şahin Ç. (5)	65	<p>Apresentação: Metrorragia pós-menopausa e dor pélvica progressiva nos últimos 6 meses; Antecedentes pessoais de HTA e asma; Exame físico com dor bilateralmente nos quadrantes inferiores;</p> <p>Exames complementares + Indicação principal que levou à cirurgia: Ultrassonografia transvaginal com aumento da espessura endometrial. Foram identificados quistos, de cerca de 5cm, em ambos os ovários; Foi recolhido tecido do endométrio, que revelou tratar-se de um espessamento benigno;</p> <p>Intervenção: histerectomia e salpingo-ooforectomia;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: cistoadenoma em ambos os ovários e foi também encontrado uma heterotopia da suprarrenal na parede do cistoadenoma do ovário esquerdo; Doente teve alta 3 dias após a cirurgia.</p>	Ovário esquerdo
Lu D. (27)	18	<p>Apresentação: Obesidade da face e tronco desde há 6 meses, acompanhado de irregularidade menstrual, facilidade de aparecimento de hematomas e estrias nos membros inferiores;</p> <p>Exames complementares + indicação principal que levou a cirurgia: TC revelou uma massa, de cerca de 3 cm, no hilo do rim esquerdo e ambas as suprarrenais atroficas; Foi suspeitado tratar-se de um adenoma de tecido cortical da suprarrenal ectópico; Realizou-se ultrassonografia ginecológica para descartar outras ectopias da suprarrenal, que revelou a presença de ovários poliquísticos (mais de 12 por cada ovário);</p> <p>Intervenção: Foi feita laparoscopia com ressecção do tumor;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Resultados patológicos pós-operatórios confirmaram o diagnóstico de adenoma da suprarrenal ectópico;</p> <p>Imunohistoquímica: Positivo para Melan-A, sinaptofisina, vimentina e AE1/AE3.</p>	Hilo renal esquerdo
Ors F.	44	<p>Apresentação: Menorragias e útero aumentado de volume ao exame clínico;</p>	Mesossalpinge direita

(40)		<p>Antecedentes obstétricos de 2 gravidezes ectópicas e fez laqueação das trompas;</p> <p>Exames complementares + indicação principal que levou a cirurgia: Ultrassonografia transvaginal revelou 2 leiomiomas, de menos de 2 cm, no útero; Ovários com aparência normal. Identificaram uma massa bem definida, de cerca de 2 cm, no lado direito, entre o ovário e o útero; Na RMN visualizou-se a mesma massa;</p> <p>Intervenção: Laparoscopia, com ressecção da massa, que estava ligada ao segmento distal da trompa de Falópio direita, e foi feito uma salpingectomia distal;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Avaliação patológica revelou um tumor de tecido heterotópico da suprarrenal; por não se identificar alterações endócrinas na clínica da doente, não foi efetuado um estudo hormonal pré-operatório.</p> <p>Follow-up: No pós-operatório, um estudo hormonal não revelou nenhuma alteração (cortisol, androstenediona, estrogênio e progesterona).</p>	
<p>Sasano H. (17)</p>	43	<p>G3P3; Apresentação: Menorragia e dismenorreia; Sem sinais de virilização ou outras alterações clínicas hormonais;</p> <p>Exames complementares + Indicação principal que levou a cirurgia: Ultrassonografia identificou uma massa (8cm) na parede posterior uterina. Diagnóstico de um leiomioma uterino;</p> <p>Intervenção: Foi efetuado uma histerectomia total. Durante a cirurgia foi identificado uma massa bem definida no ligamento largo direito, inferior ao ovário, que foi removida; Avaliações endócrinas pós-cirurgia não revelaram nenhuma alteração;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Na observação macroscópica verificaram que essa massa media 5 x 3 x 3 cm, estava envolta numa cápsula e tinha uma cor amarela-dourada. Ao microscópio a massa era composta por células pálidas, ricas em lípidos e por células compactas com citoplasma eosinofílico. No estudo imunohistoquímico, verificou-se imunoreatividade para todas as enzimas esteroidogénicas que estão presentes no tecido cortical da suprarrenal (P450c21, P450c11 and DHEA-ST).</p>	Ligamento largo direito
<p>Souwerijns G. (32)</p>	59	<p>Apresentação: Tensão arterial elevada mesmo com medicação anti-hipertensiva regular; Exame físico: Obesidade e tensão arterial de 180/110 mmHg;</p> <p>Antecedentes: HTA há 10 anos e Diabetes <i>Mellitus</i> tipo II;</p> <p>Exames complementares: Ultrassonografia mostrou uma massa na zona inferior do rim direito; TC e arteriografia confirmaram a suspeita de carcinoma de células renais. Identificou também uma segunda massa, inferior à veia renal</p>	Hilo renal esquerdo

		<p>esquerda com 5,5 cm, que suspeitou-se ser uma metástase num gânglio linfático; foi feita uma biópsia, que ao exame anatomopatológico, identificou-se como tecido heterotópico cortical da suprarrenal;</p> <p>Indicação principal que levou à cirurgia: HTA não controlada + carcinoma de células renais + tecido heterotópico cortical da suprarrenal;</p> <p>Intervenção: Nefrectomia total no lado direito por laparotomia. Durante a cirurgia foi feita uma nova biópsia, à massa próxima da veia renal esquerda, que confirmou o tecido heterotópico da suprarrenal; Estudo hormonal (cortisol, aldosterona, noradrenalina, adrenalina, dopamina) normal;</p> <p>Follow-up: com tensão arterial de 160/100 mmHg, sem mais sintomas; foi feita RMN após 1 ano para seguimento da heterotopia.</p>	
Yasar L. (28)	50	<p>Apresentação: Menorragia, dispareunia e distensão abdominal desde há 12 meses. Exame físico: dor à palpação na zona dos anexos direito;</p> <p>Antecedentes: Diabetes <i>Mellitus</i> tipo II e HTA há 5 anos; G4P2;</p> <p>Exames complementares + Indicação principal que levou à cirurgia: Ultrassonografia identificou uma massa (14,4 x 1,9 x 9,3 cm) com zonas quísticas e sólidas;</p> <p>Intervenção: Salpingo-ooforectomia por laparotomia aos anexos direitos;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: A análise do material revelou tratar-se de um tumor estromal maligno;</p> <p>Nova intervenção: Histerectomia, salpingo-ooforectomia esquerda e linfadenectomia para-aórtica e pélvica bilateral foram realizadas de seguida;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Foi diagnosticado, patologicamente, um tumor de células granulosas no ovário direito e tecido heterotópico cortical da suprarrenal no tecido adiposo do ovário esquerdo.</p>	Ovário esquerdo
Zhang J. (6)	37	<p>Apresentação: HTA e fraqueza dos membros. Há 2 anos que tomava medicação anti-hipertensiva, que inicialmente controlava os valores da tensão arterial;</p> <p>Exames complementares: Glicose em jejum, cortisol e aldosterona estavam elevados; Potássio estava diminuído; Sem mais sintomas ou sinais ou exame físico; Na TC visualizou-se uma massa (2,99 x 2,88 x 2,23 cm) no lado direito do retroperitoneu, próximo da suprarrenal, comprimindo a pélvis renal;</p>	Rim direito

		<p>Indicação principal que levou à cirurgia: diagnóstico provisório de ectopia cortical da suprarrenal;</p> <p>Intervenção: Laparoscopia com ressecção da massa;</p> <p>Diagnóstico histopatológico: Avaliação patológica mostrou tecido ectópico da suprarrenal com adenoma da suprarrenal; Imunohistoquímica: positivo para sinaptofisina, CD56, vimentina, ki-67, calretinina, inibina-alfa;</p> <p>Follow-up: 1 mês depois da cirurgia, a pressão arterial estava normal e a fraqueza dos membros reduzida.</p>	
--	--	---	--

4. Discussão

Neste trabalho foi descrito um caso de heterotopia da suprarrenal que foi diagnosticado acidentalmente numa mulher que foi submetida a histerectomia radical por Adenocarcinoma endometrióide do endocolo, situação já por si considerada rara. Por esta neoplasia ter sido classificada no estágio IIB da FIGO, a doente efetuou quimiorradioterapia primária seguida de cirurgia radical.

A heterotopia da suprarrenal é um achado raro, e torna-se ainda mais raro quando se está a investigar doentes do sexo feminino em idade avançada, visto que é na idade pediátrica que há mais registos de casos. A média de idade dos casos descritos foi de aproximadamente 42 anos e variaram entre os 18 e os 81 anos. Comparando com os casos descritos na tabela, vemos que apenas uma mulher tinha idade superior à do caso deste trabalho (73 anos).

No caso descrito a etiologia da doença será provavelmente apoiada pela teoria da separação de fragmentos do córtex na fase embrionária, embora não tenham sido realizados estudos genéticos sobre a expressão transgênica de Ad4BP/SF-1 em células progenitoras fetais da suprarrenal.

Uma particularidade do caso descrito neste trabalho é o facto de a doente ter como antecedentes uma neoplasia da mama que foi tratada através de uma mastectomia e de 3 sessões de quimioterapia e também a realização, de quimiorradioterapia para o Adenocarcinoma endometrióide do endocolo, sendo que a heterotopia da suprarrenal não foi eliminada depois da exposição a esses tratamentos. Isto é um achado que não se encontra descrito em mais nenhum caso da literatura.

O diagnóstico não foi efetuado durante a RMN pélvica que foi efetuada à doente do caso deste trabalho, provavelmente pelas suas reduzidas dimensões, ao contrário de 3 dos casos descritos na literatura, em que foi identificado na RMN a presença de uma massa que posteriormente seria diagnosticada como heterotopia da suprarrenal. O mesmo aconteceu em 4 casos em que foi utilizado a TC.

A particularidade da heterotopia da suprarrenal ter sido um achado acidental, descoberto durante uma cirurgia feita devido a outra patologia, verificou-se no caso que descrevemos no trabalho e também em mais 13 (65%) dos 20 casos analisados. Nos restantes 7 casos, em 2 deles foi efetuada uma biópsia que confirmou o diagnóstico de heterotopia da suprarrenal antes da realização da cirurgia, e nos restantes 5 casos, haveria apenas a identificação de uma massa ou tumor inespecífica ou então uma

suspeita clínica, e que só através de uma análise histopatológica pós cirurgia, chegaram posteriormente ao diagnóstico definitivo de heterotopia da suprarrenal.

A localização da heterotopia no caso do trabalho foi na Trompa de Falópio, o que comparando com os casos descritos na literatura, poderá ser considerado uma localização rara. Estas foram descritas nos ovários (6 casos – 30%), na placenta (2 casos – 10%), no ligamento largo (2 casos), no hilo renal (2 casos), e na trompa de Falópio, pélvis, mesovário, messosalpinge, apêndice, omento, rim e num gânglio linfático supraclavicular (restantes casos).

Como no caso clínico descrito neste trabalho, em 1 caso (5%) foram as metrorragias pós-menopausa que levaram ao diagnóstico e em 6 casos (30%) as dores abdominais ou pélvicas que estiveram relacionadas com as patologias pelas quais as doentes foram intervencionadas. A restante sintomatologia encontrada é muito variada, em que alguns sintomas poderiam ter correlação com a presença de uma heterotopia da suprarrenal funcionalmente ativa, mas não é óbvio que seja esse o caso. Dos 20 casos, 5 (25%) parecem ter sinais ou sintomas associados à presença da heterotopia da suprarrenal funcional e esses são: acne, fáceis lunar (2 casos), edema dos membros inferiores, hirsutismo (2 casos), fraqueza muscular dos membros (2 casos), alopecia, facilidade de aparecimento de hematomas, estrias, HTA e obesidade, sendo que estes surgiram em doentes mais jovens.

Antecedentes de HTA também foi um achado encontrado no caso por nós apresentado e em mais 6 casos (30%) descritos na literatura, mas apenas 2 apresentavam alterações tensionais na altura da admissão e num desses casos a tensão arterial normalizou após a excisão da heterotopia da suprarrenal, sugerindo a funcionalidade da mesma. Os restantes sintomas parecem estar relacionados com outras patologias dos casos descritos, maioritariamente com as patologias pelas quais as doentes foram intervencionadas cirurgicamente.

Em 3 dos casos foram descritos um aumento de hormonas produzidas pela suprarrenal, nomeadamente de cortisol e DHEA num caso, cortisol e aldosterona num outro, e testosterona total e livre no último e este aumento hormonal poderá indicar a existência de uma heterotopia da suprarrenal funcional. Nestes casos a sintomatologia apresentada parece ter relação com esta hiperprodução de hormonas da suprarrenal.

O tamanho das heterotopias descritas através de meios complementares de imagem e da histopatologia variou entre os 0,2 cm e cerca de 12 cm. Dos casos descritos, em 5 (25%) houve suspeita clínica de heterotopia da suprarrenal. Em todos os casos em que o tamanho era superior a 2 cm, as heterotopias foram descritas como um tumor. No caso deste trabalho a heterotopia não apresentava aspetos histológicos de malignidade e tinha pequenas dimensões (0,2 cm). Foi feita uma caracterização histológica do tecido heterotópico em 4 casos: foi descrito tecido do córtex e da medula da suprarrenal em 1 dos casos e nos outros 4 apenas tecido do córtex, sendo que a zona fascicular estava descrita em 3 casos, a zona glomerulosa em 2 casos e a reticular em 1 caso. Esta caracterização, num número reduzido de casos, sugere a pouca importância que tem sido atribuída à heterotopia da suprarrenal e justifica em parte a percepção do seu subdiagnóstico.

Na análise imunohistoquímica, as heterotopias da suprarrenal mostraram positividade maioritariamente para vimentina, calretinina, melan-A, sinaptofisina e inibina-alfa (esta última identificada no caso descrito). Foi também identificado um caso de imunoexpressão de AE1/AE3, tal como no caso descrito neste trabalho.

5. Conclusão e Perspetivas futuras

Esta revisão bibliográfica foi feita devido ao interesse em abordar uma patologia rara, que ainda requer que sejam feitas investigações para compreender melhor todas as suas vertentes.

O caso descrito neste trabalho de uma heterotopia da suprarrenal é considerado raro, por se tratar de uma mulher, de idade avançada (73 anos), com a heterotopia a ser encontrada na trompa de falópio, associado a um aspeto ainda não descrito na literatura de um Adenocarcinoma endometrióide do endocolo. A heterotopia da suprarrenal, já presente ao nascimento, mostrou-se resistente à quimioterapia adjuvante que a doente efetuou aos 47 anos para tratamento de cancro da mama e à quimiorradioterapia primária para o tratamento do Adenocarcinoma Endometrióide do endocolo, que tinha realizado recentemente, aspeto ainda não reportado na literatura.

Apesar das características raras, existem aspetos que acabam por ir ao encontro do que é referido na bibliografia encontrada, tais como a ausência de suspeição clínica e imagiológica, o pequeno volume da heterotopia e a ausência de funcionalidade hormonal.

O facto da doente do caso clínico descrito por nós ter tido um cancro da mama antes dos 50 anos e mais tarde um Adenocarcinoma endometrióide do endocolo, sugere a presença de alterações genéticas que possam estar associadas a estas patologias menos frequentes. Parece-nos que seria interessante investigar nesta doente mutações em genes de suscetibilidade oncológica já conhecidos para o cancro da mama e do tipo endometrióide, no sentido de avaliar se a presença da heterotopia da suprarrenal está associada à expressão destes genes, assim como o risco oncológico futuro da doente.

Em consequência da raridade da heterotopia da suprarrenal, na ausência de malignidade e de funcionalidade hormonal, são pouco conhecidas as implicações prognósticas da doença. Nestes casos, a curto prazo não parece haver risco de recidiva da doença, pelo que o seguimento imagiológico poderá ser dispensado, mas fica a dúvida sobre as implicações a longo prazo, especialmente com o risco de doenças degenerativas, que os doentes possam vir a desenvolver, tais como, doença cardiovascular, cerebrovascular ou demência, pelo que um assíduo acompanhamento a longo prazo destes doentes nos parece justificável.

6. Bibliografia

1. Senescende L, Bitolog PL, Auberge E, Zarzavadjian Le Bian A, Cesaretti M. Adrenal ectopy of adult groin region: a systematic review of an unexpected anatomopathologic diagnosis. *Hernia*. 2016;20(6):879–85.
2. Zhong H, Xu B, Popiolek DA. Growth Patterns of Placental and Paraovarian Adrenocortical Heterotopias Are Different. *Case Rep Pathol*. 2013;2013:1–6.
3. Dobanovacki DS, Maric DM, Maric DL, Vuckovic N, Jokic RR, Slavkovic AR, et al. Ectopic adrenocortical tissue: An incidental finding during inguinal surgery in children. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;32(1):32–7.
4. Anderson JR, Ross AHML. Ectopic adrenal tissue in adults. *Postgrad Med J*. 1980;56(661):806–8.
5. Şahin Ç, Taylan E, Akdemir A, Zekioglu O, Seyidova P, Ergenoglu AM. Ovarian serous cystadenoma with ectopic adrenal tissue in a 65-year-old patient: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;33:89–91.
6. Zhang J, Liu B, Song N, Lv Q, Wang Z, Gu M. An ectopic adreocortical adenoma of the renal sinus: a case report and literature review. *BMC Urol*. 2016;16(1):1–4.
7. Raman R, Sree R, Hemanathan G, Nerune S, Anuradha S. Adrenal Cortex Heterotopia in an Undescended Testis—A Case Report. *J Clin DIAGNOSTIC Res*. 2014;4(12):695–700.
8. Leibowitz J, Pertsemliadis D, Gabrilove JL. Recurrent Cushing's syndrome due to recurrent adrenocortical tumor - Fragmentation or tumor in ectopic adrenal tissue? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3786–9.
9. Anakievski D, Malinova D. Heterotopic adrenal gland in undescendent testis – Case report. *Urol Case Reports*. 2019;27:101008.
10. Qureshi F, Jacques SM. Adrenocortical heterotopia in the placenta. *Fetal Pediatr Pathol*. 1995;15(1):51–6.
11. Tingi E, Ogah J. Ectopic adrenal rest cells of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2018;38(4):578–9.
12. Ketata S, Ketata H, Sahnoun A, FakhFakh H, Bahloul A, Mhiri MN. Ectopic adrenal cortex tissue: An incidental finding during inguinoscrotal operations in pediatric patients. *Urol Int*. 2008;81(3):316–9.
13. Chew KT, Abu MA, Arifuddin Y, Mohamed Ismail NA, Nasir NAM, Mohammed


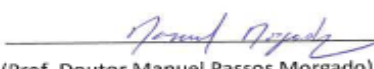
- F, et al. Ectopic adrenal tissue associated with borderline mucinous cystadenoma of ovary: A case report with review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017;32(3):1–5.
14. Méndez R, Tellado MG, Somoza I, Liras J, Sanchez-Abuin A, Pais E, et al. Ectopic adrenal tissue in the spermatic cord in pediatric patients: Surgical implications. *Int Braz J Urol.* 2006;32(2):202–7.
 15. Usta U. Adrenal Ectopia Within the Wall of an Ovarian Serous Cystadenoma. *Balkan Med J.* 2006;2006(2).
 16. Khandakar B, Dey S, Ray P Sen, Sarkar R, Bhattacharyya P. Ectopic paratubal adrenal cell rest associated with mucinous cystadenoma of ovary. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(10):ED13–4.
 17. Sasano H, Sato S, Yajima A, Akama J, Nagura H. Adrenal rest tumor of the broad ligament: Case report with immunohistochemical study of steroidogenic enzymes. *Pathol Int.* 1997;47(7):493–6.
 18. Falls JL. Accessory adrenal cortex in the broad ligament. Incidence and functional significance. *Cancer.* 1955;8(1):143–50.
 19. Savaş C, Çandır Ö, Bezir M, Çakmak M. Ectopic adrenocortical nodules along the spermatic cord of children. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(4):681–5.
 20. Schechter DC. Aberrant adrenal tissue. *Ann Surg.* 1968;167(3):421–6.
 21. Parvin M, Hossein SM, Kouros M. Accessory adrenocortical tissue : an incidental finding during herniorrhaphy. 2007;306–8.
 22. Feldman AE, Rosenthal RS, Shaw JL. Aberrant adrenal tissue: an incidental finding during orchiopexy. *J Urol.* 1975;113(5):706–8.
 23. Barwick TD, Malhotra A, Webb JAW, Savage MO, Reznick RH. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol.* 2005;60(9):953–9.
 24. Takeuchi M, Okuya K, Kato R-I, Miyao N, Konishi Y. Aberrant Adrenocortical Tissue Associated with Resected Lipoma of Spermatic Cord in an Adult. *Open J Urol.* 2014;04(12):151–4.
 25. Okur H, Küccedil;uuml;kaydin M, Kazez A, Kontas O. Ectopic adrenal tissue in the inguinal region in children. *Fetal Pediatr Pathol.* 1995;15(5):763–7.
 26. Shigematsu K, Toriyama K, Kawai K, Takahara O. Ectopic adrenal tissue in the thorax: A case report with in situ hybridization and immunohistochemical

- studies. *Pathol Res Pract.* 2007;203(7):543–8.
27. Lu D, Yu N, Ma X, Zhang J, Guo X. An ectopic adrenocortical adenoma in renal hilum presenting with Cushing's syndrome: A case report and literature review. *Med (United States).* 2018;97(50):0–3.
 28. Yasar L, Ekin M, Kaya C, Ozkan Y. A rare case of ectopic adrenal tissue in the left ovary in a patient with a granulosa-cell tumor of the right ovary. *J Gynecol Surg.* 2012;28(3):220–2.
 29. Pujani M, Madan NK, Choudhury M, Rao M. Aberrant adrenal tissue in omentum: An incidental finding on ovarian cystectomy. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(3):606–7.
 30. Kasajima A, Nakamura Y, Adachi Y, Takahashi Y, Fujishima F, Chiba Y, et al. Oncocytic adrenocortical neoplasm arising from adrenal rest in the broad ligament of the uterus. *Pathol Int.* 2014;64(4):183–8.
 31. Puga Bermúdez R, Ochoa Mejias R, Ramia ángel JM, Pérez Mies B, García-Parreño Jofré J. Tejido corticoadrenal ectópico de localización pelviana. *Cir Esp.* 2011;89(10):688–9.
 32. Souverijns G, Peene P, Keuleers H, Vanboeckrijck M. Ectopic localisation of adrenal cortex. *Eur Radiol.* 2000;10(7):1165–8.
 33. Banik T, Dey P, Gogoi D. Adrenal rest in testis diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2011 Nov;39(11):849–51.
 34. Oguzkurt P, Öz S, Kayaselçuk F. Ectopic adrenal tissue: An incidental finding during inguinoscrotal operations in children. *Hernia.* 2002;6(2):62–3.
 35. Guarino A, Di Benedetto L, Giovanale V, Rampioni Vinciguerra GL, Stoppacciaro A, Bellati F, et al. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: a rare case of ectopic adrenal cortical gland. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(3):185–7.
 36. Sullivan JG, Gomel M, Kinder RB. Ectopic adrenocortical tissue found at groin exploration in children: Incidence in relation to diagnosis, age and sex. *BJU Int.* 2005;95(3):407–10.
 37. Iyengar V, Pittman DM. Ectopic adrenal gland tissue in inguinal hernia sac. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(4):291–2.
 38. Akishima-Fukasawa Y, Yoshihara A, Ishikawa Y, Watanabe N, Hiroi N, Akasaka Y, et al. Malignant adrenal rest tumor of the retroperitoneum producing adrenocortical steroids. *Endocr Pathol.* 2011;22(2):112–7.

39. Cox JN, Chavrier F. Heterotopic adrenocortical tissue within a placenta. *Placenta*. 1980;1(2):131–3.
40. Ors F, Lev-Toaff A, O’Kane P, Qazi N, Bergin D. Paraovarian adrenal rest with MRI features characteristic of an adrenal adenoma. *Br J Radiol*. 2007;80(957):205–8.

7. Anexos

Anexo nº1 – Autorização do Conselho de Administração do CHUCB para realização do estudo

	IMPRESSO Parecer da Comissão de Ética para a Saúde Código: CHCB.IMP.COMET.01 Edição: 5 Revisão: 0
Parecer nº: 11/2021	Data: 2021-03-19
Assunto: Estudo nº 06/2021 – "Heterotopia da suprarrenal na trompa de falópio: Um caso clínico"	
Membros da CES do CHUCB: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico) Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social) Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico) Enf. Maria Gabriela Ramalhinho (Enfermeira) Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga) Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista) Dr. António Luciano Costa (Teólogo)	<p>Exmo. Senhor Investigador: Luís Miguel Fernandes Araújo</p> <p>A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2021-03-19 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 06/2021 – "Heterotopia da suprarrenal na trompa de falópio: Um caso clínico"</p> <p>Membros da CES do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro</p> <p>Parecer: Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.</p> <p>Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.</p> <p>A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Exmo. Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.</p> <p>O Presidente da CE do CHUCB</p> <p> (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)</p>

Página: 1 de 1



Anexo nº2 – Parecer de Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior



comissaodeetica@ubi.pt
Convento de Santo António
6201-001 Covilhã | Portugal

Parecer relativo ao processo n.º CE-UBI-Pj-2020-031:ID1932

Na sua reunião de 21 de abril de 2020 a Comissão de Ética apreciou a documentação científica submetida referente ao pedido de parecer do projeto "Heterotopia da Suprarrenal na Trompa de Falópio: Um Caso Clínico" do proponente **Luís Miguel Fernandes de Araújo**, a que atribuiu o código n.º CE-UBI-Pj-2020-031.

Na sua análise não identificou matéria que ofenda os princípios éticos e morais sendo de parecer que o estudo em causa pode ser aprovado.

Dado o conteúdo do trabalho, a CE-UBI recomenda solicitação de autorização ao **Encarregado da Proteção de Dados** da(s) entidade(s) envolvida(s).

Covilhã e UBI

O Presidente da Comissão de Ética

JOSÉ ANTÓNIO
MARTINEZ
SOUTO DE
OLIVEIRA

Assinado de forma digital por JOSÉ ANTÓNIO MARTINEZ SOUTO DE OLIVEIRA
Dados: 2020.04.21 14:46:22 +01'00'

(Professor Doutor José Martinez de Oliveira)

(Professor Emérito)

Anexo nº3 – Artigo submetido para publicação na revista Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa (AOGP) – aguardando aprovação.

ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Adrenal heterotopia in the fallopian tube: A case report

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Adrenal heterotopia in the fallopian tube: A case report
Article Type:	Case report / Caso clínico
Keywords:	Heterotopia; Ectopia; Adrenal; Gynecology; Fallopian tube
Corresponding Author:	Luís Araújo Universidade da Beira Interior Faculdade de Ciências da Saúde PORTUGAL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade da Beira Interior Faculdade de Ciências da Saúde
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Luís Fernandes de Araújo
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Luís Fernandes de Araújo Sofia Campelos José Fonseca-Moutinho
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	A case of an adrenal heterotopia in the fallopian tube is presented. It's an uncommon pathology found in a 73 year-old patient. She was treated to an endometrioid adenocarcinoma of the endocervix, with primary chemoradiotherapy and subsequent Wertheim-Meigs hysterectomy. An adrenal heterotopia was accidentally identified in the pathologic specimen of that Wertheim-Meigs hysterectomy. In the past history, when she was 47 years-old, she underwent a mastectomy and 3 sessions of chemotherapy because for breast cancer treatment. The adrenal heterotopia was not destroyed by the chemotherapy and radiotherapy.

Adrenal heterotopia in the fallopian tube: A case report
Heterotopia da Suprarrenal na Trompa de Falópio: Um Caso Clínico

Luís Fernandes de Araújo (1); Sofia Campelos (2,3); José Fonseca-Moutinho (4,5)

Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira; Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto; Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

1. Estudante de Mestrado em Medicina na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal
2. Departamento de Patologia, Ipatimup – Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal;
3. I3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal;
4. Assistente de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal
5. Professor Auxiliar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

Autor correspondente:

Luís Araújo

Telefone: + 351 966467098

Email: a35132@fcsaude.ubi.pt

Abstract

A case of an adrenal heterotopia in the fallopian tube is presented. It's an uncommon pathology found in a 73 year-old patient. She was treated to an endometrioid adenocarcinoma of the endocervix, with primary chemoradiotherapy and subsequent Wertheim-Meigs hysterectomy. An adrenal heterotopia was accidentally identified in the pathologic specimen of that Wertheim-Meigs hysterectomy. In the past history, when she was 47 years-old, she underwent a mastectomy and 3 sessions of chemotherapy because for breast cancer treatment. The adrenal heterotopia was not destroyed by the chemotherapy and radiotherapy.

Keywords

Heterotopia; Ectopia; Adrenal; Gynecology; Fallopian tube

Introduction

The first description of an adrenal heterotopia dates to 1740, when Morgagni, during an autopsy on a child, described the presence of yellowish nodules, similar to adrenal tissue, on the spermatic cord¹. Later, many cases were reported, involving several different locations, mainly in the abdominal-pelvic area, more often in areas related to the kidneys and urogenital structures²⁻⁵. Other locations where there have been reported cases are: liver, lungs, pericardium, intracranial, intraspinal, gastric wall, pancreas, colon, celiac plexus, testicles, broad ligament, placenta, ovaries, and retroperitoneal zone^{4,6,7}.

Adrenal heterotopy has been reported in up to 50% of autopsies performed on newborns, but in more recent studies it was found that the incidence ranges from 1% to 9.3% in pediatric patients, who have been surgically intervened, with cryptorchid, communicating hydroceles and inguinal hernias, with subsequent exploration of the area. In adults it is estimated that the incidence is only 1% and may be the result of involution, superficial dissections, differences in diagnosis, or simply because it's harder to identify in the pelvic area of the adult^{8,9}. It is usually found through autopsies or surgeries performed in the groin area. The incidence in female adults is even lower and is most often found accidentally after hysterectomies^{8,10,11}.

This article describes a rare case of an Adrenal Heterotopy, located in the left fallopian tube, which was found after a hysterectomy, performed to treat an endometrioid adenocarcinoma of the endocervix, a situation already considered rare.

Case description

A 73-year-old Caucasian female patient came to an appointment by postmenopausal metrorrhagia and pain in the hypogastrium. She has a personal history of breast cancer and underwent a mastectomy at the age of 47, on the left breast, followed by 3 adjuvant chemotherapy sessions. It wasn't possible to identify the breast cancer histological type and the adjuvant therapy drugs. As other medical antecedents she reported hypothyroidism, gastritis, osteoporosis, and arterial hypertension.

Upon gynecological examination, a friable endocervical polyp was detected and biopsied. Histological and immunohistochemical exam was consistent with the diagnosis of endometrioid adenocarcinoma.

For staging, a Magnetic resonance imaging was performed, in which a neoformative lesion of the cervix, centered on the endocervix, was reported, measuring 20 mm in the longest dimension. In the middle region of the cervix (also corresponding to the middle region of the tumoral lesion), disruption of the stromal ring of the cervix was defined, in a pattern suggesting local and parametrial invasion. No expansive lesions in endometrium and adnexal regions were reported and no inguinal or iliac adenomegalies, ascites or pelvic hydro-ureters were described. The tumor was then classified as endometrioid adenocarcinoma of the endocervix, in stage IIB of FIGO.

As treatment, primary chemoradiotherapy followed by Wertheim-Meigs hysterectomy with pelvic and lumbar-aortic lymphadenectomy was planned.

The study of the surgical specimen has shown residual endometrioid adenocarcinoma at the cervix with no lymph nodes metastasis, no parametrial infiltration and endometrioid intraepithelial neoplasia of the endometrium. In the left fallopian tube, a 2mm adrenal heterotopy was identified, composed of cells morphologically resembling the three layers of the adrenal cortex (glomerulosa, fasciculata, reticularis) and which had with positive immunoexpression to AE1/AE3 (focal) and inhibin (Figure 1).

At follow-up, 1 year and 5 months later, the patient didn't show any clinical signs of suspected local recurrence or distant spread.

Discussion

We describe a clinical case of adrenal heterotopy accidentally diagnosed in a woman, at an advanced age, in a specimen of radical hysterectomy for endometrioid adenocarcinoma of the endocervix. Until 2018, in the literature, there were no reported

cases of adrenal heterotopy in the fallopian tubes. Another particularity of this case is the fact that our patient had a history of long time breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy and a recent chemoradiotherapy for treating an endometrioid adenocarcinoma of the endocervix, and both this exposures didn't destroyed that adrenal heterotopy. This is a finding that is not described in any other case in the literature.

Some authors believe that adrenal heterotopias may originate in cells with the potential of adrenal tissue differentiation. However, the most frequently described explanation for heterotopias is that, during embryologic development, there is an invasion of elements of adrenal medulla through the cortex, originating fragments of adrenal tissue, that later migrate following genitals development^{3,12}.

The adrenal heterotopy usually consists of a thin yellowish nodule of about 1 to 5 mm in diameter. Of the three heterotopy adrenal gland cortical layers, fasciculate and glomerulosa predominate¹³. Usually, these heterotopic tissues become atrophic with age, due to the normal functioning of the adrenal gland, with no functional need of heterotopic tissue to hormonal production. In adulthood, when they persist, usually they don't cause symptoms, but can increase in size and become symptomatic, releasing hormones that cause morbidity and mortality in affected patients^{14,15}. Several clinical consequences of functionally active adrenal heterotopia have been described, including: hyperplasia of the heterotopic tissue after primary adrenalectomy; adrenal insufficiency if the heterotopic tissue is inadvertently removed during a nephrectomy or resection of another organ; and benign or malignant neoplastic transformation^{1,7}.

In some cases, the heterotopic tissue can be hyperfunctioning and cause excessive hormonal production that leads to a set of clinical manifestations dependent on the excess of hormonal production. In addition to an hyperfunctioning state, heterotopic tissue can rarely undergo malignant transformation. Cases of pheochromocytoma, Leydig cell tumor and adenocarcinomas have been reported^{16,17}.

Being mostly of little size, non-functional and causing no symptoms, makes adrenal heterotopy tissue difficult to identify by clinical, hormonal, or imaging studies. When suspected, diagnostic imaging exams can help to locate adrenal heterotopies and help differentiate between a benign or malignant tumor. For this purpose, magnetic resonance imaging seems to be the best imaging technique¹⁸.

Usually adrenal heterotopy is found accidentally in surgeries performed by other reasons. If clinically detected, resection is recommended because of the risk that adrenal heterotopia will turn into hyperplasia or neoplasia^{8,19}. Usually, complications do not occur because it's easy to remove²⁰.

Conclusion

The case described in this article of an adrenal heterotopy is considered rare, since it's found in a woman, of advanced age (73 years), and the heterotopy is found in the fallopian tube, associated with an endometrioid adenocarcinoma of the endocervix, findings that was never described in the literature.

The adrenal heterotopia proved resistant to the adjuvant chemotherapy for breast cancer treatment and to the chemoradiotherapy of endometrioid adenocarcinoma of the endocervix treatment.

As a result of the rarity of adrenal heterotopy, especially in women and in the absence of malignancy and hormonal functionality of the disease, prognostic implications are poorly understood. At short term, risk of recurrence seems to be low, so imaging follow-up may be dispensed. There is scarce scientific information about health long-term implications, especially with the risk of future degenerative disease such as cardiovascular, cerebrovascular disease or dementia, so a long-term follow-up of these patients seems justified.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Confidentiality of data

The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

References

1. Senescende L, Bitolog PL, Auberger E, Zarzavadjian Le Bian A, Cesaretti M. Adrenal ectopy of adult groin region: a systematic review of an unexpected anatomopathologic diagnosis. *Hernia*. 2016;20(6):879–85.
2. Zhong H, Xu B, Popiolek DA. Growth Patterns of Placental and Paraovarian Adrenocortical Heterotopias Are Different. *Case Rep Pathol*. 2013;2013:1–6.
3. Anderson JR, Ross AHML. Ectopic adrenal tissue in adults. *Postgrad Med J*. 1980;56(661):806–8.
4. Şahin Ç, Taylan E, Akdemir A, Zekioglu O, Seyidova P, Ergenoglu AM. Ovarian serous cystadenoma with ectopic adrenal tissue in a 65-year-old patient: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;33:89–91.
5. Zhang J, Liu B, Song N, Lv Q, Wang Z, Gu M. An ectopic adreocortical adenoma of the renal sinus: a case report and literature review. *BMC Urol* [Internet]. 2016;16(1):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12894-016-0123-0>
6. Raman R, Sree R, Hemanathan G, Nerune S, Anuradha S. Adrenal Cortex Heterotopia in an Undescended Testis—A Case Report. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. 2014;4(12):695–700. Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=9&page=FD11&issn=0973-709x&id=4845
7. Leibowitz J, Pertsemliadis D, Gabrilove JL. Recurrent Cushing's syndrome due to recurrent adrenocortical tumor - Fragmentation or tumor in ectopic adrenal tissue? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3786–9.
8. Ketata S, Ketata H, Sahnoun A, FakhFakh H, Bahloul A, Mhiri MN. Ectopic adrenal cortex tissue: An incidental finding during inguinoscrotal operations in pediatric patients. *Urol Int*. 2008;81(3):316–9.
9. Chew KT, Abu MA, Arifuddin Y, Mohamed Ismail NA, Nasir NAM, Mohammed F, et al. Ectopic adrenal tissue associated with borderline mucinous cystadenoma of ovary: A case report with review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;32(3):1–5.
10. Tingi E, Ogah J. Ectopic adrenal rest cells of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2018;38(4):578–9.
11. Khandakar B, Dey S, Ray P Sen, Sarkar R, Bhattacharyya P. Ectopic paratubal

- adrenal cell rest associated with mucinous cystadenoma of ovary. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(10):ED13–4.
12. Okur H, Küccedil;uuml;kaydin M, Kazez A, Kontas O. Ectopic adrenal tissue in the inguinal region in children. *Fetal Pediatr Pathol.* 1995;15(5):763–7.
 13. Méndez R, Tellado MG, Somoza I, Liras J, Sanchez-Abuin A, Pais E, et al. Ectopic adrenal tissue in the spermatic cord in pediatric patients: Surgical implications. *Int Braz J Urol.* 2006;32(2):202–7.
 14. Anakievski D, Malinova D. Heterotopic adrenal gland in undescendent testis – Case report. *Urol Case Reports [Internet].* 2019;27:101008. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.101008>
 15. Shigematsu K, Toriyama K, Kawai K, Takahara O. Ectopic adrenal tissue in the thorax: A case report with in situ hybridization and immunohistochemical studies. *Pathol Res Pract.* 2007;203(7):543–8.
 16. Pujani M, Madan NK, Choudhury M, Rao M. Aberrant adrenal tissue in omentum: An incidental finding on ovarian cystectomy. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(3):606–7.
 17. Kasajima A, Nakamura Y, Adachi Y, Takahashi Y, Fujishima F, Chiba Y, et al. Oncocytic adrenocortical neoplasm arising from adrenal rest in the broad ligament of the uterus. *Pathol Int.* 2014;64(4):183–8.
 18. Puga Bermúdez R, Ochoa Mejias R, Ramia ángel JM, Pérez Mies B, García-Parreño Jofré J. Tejido corticoadrenal ectópico de localización pelviana. *Cir Esp.* 2011;89(10):688–9.
 19. Dobanovacki DS, Maric DM, Maric DL, Vuckovic N, Jokic RR, Slavkovic AR, et al. Ectopic adrenocortical tissue: An incidental finding during inguinal surgery in children. *Fetal Pediatr Pathol.* 2013;32(1):32–7.
 20. Savaş C, Çandır Ö, Bezir M, Çakmak M. Ectopic adrenocortical nodules along the spermatic cord of children. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(4):681–5.

Legenda da Figura

Figure 1 - Heterotopic adrenal cortical tissue. (A) Microscopic examination revealed a small nodular lesion in the dependance of the fallopian tube (arrows), HE. (B) The lesion was composed by cells that resemble the three layers of the adrenal cortex, HE. The immunohistochemical study showed: (C) positivity for AE1/AE3 and (D) for inhibin.

