

Hormonal and morphological analysis of adrenal incidentalomas

Lazurova I, Wagnerova H, Zachar L, Schwartz P, Trejbal D, Bober J, Sokol L, Kovacova A

Hormonálna a morfológická charakteristika adrenálnych incidentalómov

Abstract

Lazurova I, Wagnerova H, Zachar L, Schwartz P, Trejbal D, Bober J, Sokol L, Kovacova A:

Hormonal and morphological analysis of adrenal incidentalomas

Bratisl Lek Listy 2000; 101 (9): 499–502

The authors analyse hormonal and morphological characteristics of adrenal incidentalomas, i.e. pathological adrenal masses accidentally found on CT scan performed due to extraadrenal causes of other causes of adrenal pathology. The group of patients was consisted by 42 patients at the age 24–79 years (27 females and 15 males). The most frequent clinical symptoms included arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity.

CT examinations revealed 36 cases of unilateral lesions (in 21 cases the lesions were localised on the right and in 15 cases on the left) and 6 bilateral lesions. The size of adrenal masses ranged from 7 mm to 12 cm. The CT examination helped in characterising myelolipomas in 3 cases, cysts in two cases, and pre-assuming malignancy in 6 cases. Hormonal analyses have revealed primary aldosteronism in 2 cases, subclinical hypercortisolism in 1, steroid enzymopathy in 2 and secondary hyperaldosteronism in 2 patients. No patient had catecholamine overproduction. 19 patients were indicated for adrenalectomy with the following histological findings.: adenoma (n=5), cyst (n=2), myelolipoma (n=3), carcinoma (n=3), feochromocytoma, ganglioneuroma, metastases, lymphoma, sarcoidosis and pseudodrenal structure — Gravitz tumor (n=1, respectively). The size of all neoplasms exceeded 3 cm, therefore the authors recommend adrenalectomy in incidentalomas with hormonal activity exceeding 3 cm in size. (*Tab. 2, Fig. 1, Ref. 17.*)

Key words: adrenal gland, incidentaloma, carcinoma.

Abstrakt

Lazúrová I., Wagnerová H., Zachar L., Schwartz P., Trejbal D., Bober J., Sokol L., Kováčová A.:

Hormonálna a morfológická charakteristika adrenálnych incidentalómov

Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 9, s. 499–502

Autori analyzujú hormonálne a morfológické charakteristiky nadobličkových incidentalómov, t.j. patologických adrenálnych štruktúr objavených náhodne pri CT vyšetrení abdomenu z iných príčin, ako je nadobličková patológia. Súbor tvorilo 42 chorých vo veku 24–79 rokov (27 žien a 15 mužov). Najčastejšie klinické abnormality u chorých boli arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus a obezita.

Na základe CT vyšetrenia unilaterálnych lézií bolo 36, z toho 21 vpravo, 15 vľavo a bilaterálnych 6. Veľkosť adrenálnych mas bola 7 mm až 12 cm. CT vyšetrenie pomohlo charakterizovať myelolipómy v 3 prípadoch, cysty v 2 a suponovalo malignitu v 6 prípadoch.

Hormonálne analýzy odhalili primárny aldosteronizmus v 2 prípadoch, subklinický hyperkortizolizmus u 1, steroidovú enzymopatiu u 2 a sekundárny hyperaldosteronizmus u 2 chorých. Ani v 1 prípade sa nezistila katecholaminová nadprodukcia.

U 19 chorých bola indikovaná adrenalectómia s nasledujúcimi histologickými nálezmi: adenóm (n=5), cysta (n=2), myelolipóm (n=3), karcinóm (n=3), feochromocytóm, ganglioneuróm, metastáza, lymfóm, sarkoidóza a pseudodrenálna štruktúra — Gravitzov tumor (všetko n=1). Všetky neoplázie mali rozmer väčší ako 3 cm, preto autori odporúčajú adrenalectómiu pri incidentalómoch s hormonálnou aktivitou a veľkosťou nad 3 cm. (*Tab. 2, obr. 1, lit. 17.*)

Kľúčové slová: adrenokortex, incidentalóm, karcinóm.

IInd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Safarikiensis University, University Hospital, Kosice. lazurova@central.medic.upjs.sk

Department of Radiology, Department of Surgery, Department of Pathology and Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Safarikiensis University, University Hospital, Kosice

Address for correspondence: I. Lazurova, MD, PhD, IInd Dpt of Internal Medicine FNSP, Trieda SNP 1, SK-040 66 Kosice, Slovakia.

II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Košiciach, Klinika rádiologie FNSP, Chirurgická klinika FNSP, Oddelenie patológie FNSP a Oddelenie klinickej biochémie FNSP v Košiciach

Adresa: Doc. MUDr. I. Lazúrová, CSc., II. interná klinika FNSP a LF UPJŠ, Trieda SNP 1, 040 66 Košice.

Tab. 1. The character of adrenal structures according to CT findings (n=42).**Tab. 1. Charakteristika adrenálnych štruktúr podľa CT nálezu (n=42).**

Character of lesion Charakter lézie	n	%
adenomas adenómy	17	41
malignant tumors malígne tumory	6	14,2
myelolipomas myelolipómy	3	7,1
cysts cysty	2	4,5
hyperplasia hyperplázia	11	26,1
unilateral unilaterálna	5	
bilateral bilaterálna	6	
non-specific nešpecifikované	3	7,1

Tab. 2. The character of adrenal structures according to histological findings (n=19).**Tab. 2. Charakteristika adrenálnych štruktúr podľa histologického nálezu (n = 19).**

Histological character of tumor Histologická charakteristika tumoru	n
adenomas adenómy	5
carcinomas karcinómy	3
myelolipomas myelolipóm	3
cysts cysty	2
ganglioneuromas, MTS, lymphoma, sarcoidosis, feochromocytoma, pseudoadrenal structure ganglioneuróm, MTS, lymfóm, sarkoidóza, feochromocytóm, pseudoadrenálna štruktúra	1

Zavedenie moderných zobrazovacích metód do spektra klinických vyšetrení viedlo k tomu, že čoraz častejšie sa stretávame s náhodne objavenými patologickými adrenálnymi štruktúrami označovanými ako incidentalómy (incidental — náhodný). Incidentalóm je teda nadobličková štruktúra (masa), objavená neinvazívnymi abdominálnymi zobrazovacími metódami (CT, USG, magnetická rezonancia) vykonanými z iných príčin, ako je podozrenie na adrenálnu patológiu (Mantero a Arnaldi, 1997).

Výskyt takýchto incidentalómov sa udáva 0,35—4 %, priemerne 2 % všetkých abdominálnych CT vyšetrení. V autoptických nálezoch je ich incidencia ešte vyššia a udáva sa 1,4—10 % (Peppercorn a spol., 1997; Kreze a spol., 1997; Kloos a spol., 1995). Výskyt adrenálnych štruktúr sa zvyšuje s vekom, zriedkavé sú vo veku menej ako 30 rokov, pribúdajú v strednom a staršom veku s vrcholom medzi 5. až 7. dekadou.

V posledných rokoch bolo publikovaných mnoho prác diferencujúcich súboru pacientov s incidentalómami a boli vytvorené viaceré algoritmy pre hormonálny skrining a pre liečbu týchto pacientov. Iba menšina z týchto tumorov je však indikovaná na chirurgický výkon. Diagnostický postup preto musí prihliadať na viaceré aspekty: cenu vyšetrenia, diskomfort pacienta, riziko biopsie a chirurgie a prevalenciu jednotlivých nadobličkových ochorení (Peppercorn a spol., 1997).

V našej práci podávame analýzu adrenálnych incidentalómov zistených náhodne pri abdominálnom CT vyšetrení.

Súbor a metódy

Súbor tvorilo 42 chorých, u ktorých sa pri abdominálnom CT vyšetrení náhodne zistili patologické adrenálne štruktúry. CT vyšetrenie sa u týchto pacientov robilo z iných dôvodov, ako je podozrenie na nadobličkovú patológiu. Najčastejšou indikáciou CT vyšetrenia boli abdominálne bolesti, lumbalgie, dyspeptické ťažkosti s podozrením na hepatopatiu alebo ochorenie pankreasu, prípadne patologický nález pri USG vyšetrení. Z uvedených 42 chorých bolo 27 žien a 15 mužov. Ich vek bol v rozpätí 24—79 rokov (54,7±12,7). U všetkých chorých sa robilo rtg hrudníka,

vyšetrenie krvného obrazu, FW, laboratórne biochemické vyšetrenie a hormonálne vyšetrenie, ktoré zahŕňalo: plazmatický kortizol bazálny a po supresii 1 mg dexametazonu (nočný dexametazónový test), kedy sme za normálnu odpoveď považovali hladinu plazmatického kortizolu pod 140 nmol/l (Kreze, 1993). U časti chorých sme vykonávali aj vyšetrenie ACTH, prípadne 2-dňový 2 mg dexametazónový test.

Za účelom skriningu primárneho hyperaldosteronizmu sme vyšetřovali káliémiu a stimulované hladiny plazmatickej reninovej aktivity (PRA) a aldosterónu s vypočítaním aldosterónovo-reninového pomeru. V prípade, že pacienti užívali antihypertenzíva alebo iné lieky, ktoré by ovplyvnili stanovenie PRA, vynechávali sme ich 2 týždne pred odberom. Na vylúčenie katecholamínovej nadprodukcie sme ako skrining robili vyšetrenie kyseliny vanylmandľovej v moči za 24 hodín, prípadne močové katecholamíny.

Okrem uvedeného sme vyšetřovali dehydroepiandrosterónsulfát (DHEAS) a u niektorých pacientov ACTH test s odberom na plazmatický kortizol a 17-hydroxyprogesterón.

U 19 chorých sme pre podozrenie na hormonálnu nadprodukcii, prípadne pre veľkosť tumoru vykonali adrenalektómiu s následným histologickým vyšetrením.

Výsledky

Najčastejšie sprievodné klinické nálezy u chorých boli: artérová hypertenzia (35 pacientov, t.j. 83 %), obezita (17 chorých, t.j. 40 %), diabetes mellitus (6 pacientov, t.j. 14,2 %) a hypokaliémia (6 pacientov, t.j. 14,2 %). Veľkosť patologických adrenálnych štruktúr bola 7 mm až 12 cm. Na základe CT vyšetrenia unilaterálnych lézií bolo 36 (85,8 %), z toho 21 vpravo, 15 vľavo a bilaterálnych 6, t.j. 14,2 %.

Už samo CT vyšetrenie pomohlo oddiferencovať morfológicky cysty (2) a myelolipómy (3), adenómy boli supponované v 17 prípadoch. U 6 chorých boli adrenálne masy podozrivé z malignity. Unilaterálne alebo bilaterálne hyperplázie boli opisované pri CT vyšetrení v 11 prípadoch. V ostatných prípadoch CT vyšetrenie nebolo schopné bližšie charakterizovať nadobličkové masy (tab. 1).

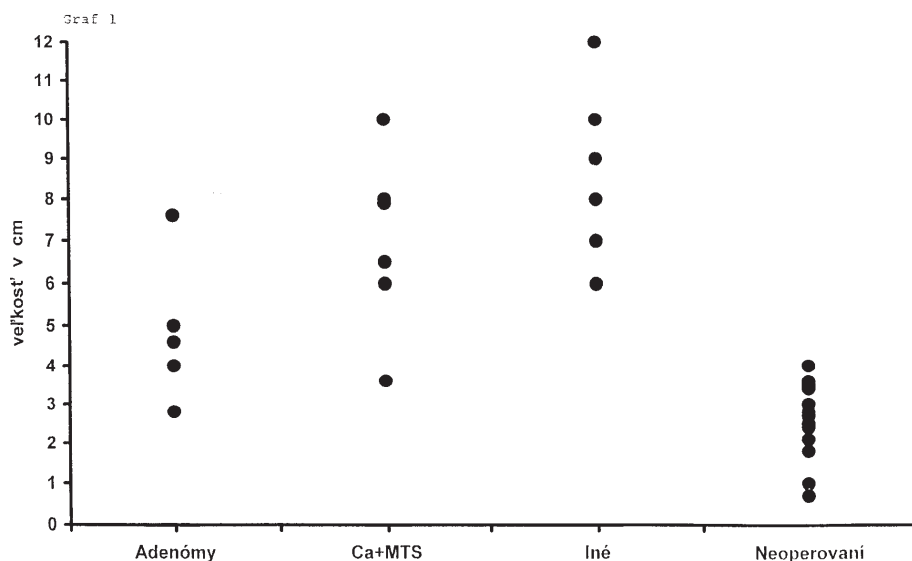


Fig. 1. The size of pathological adrenal structures in operated adenomas (n=5), neoplasms, (n=6), other operated structures (n=24) in a group of 42 patients with adrenal incidentalomas.

Obr. 1. Veľkosť patologických adrenálnych štruktúr u operovaných adenómov (n=5), neoplázií (n=6), iných operovaných štruktúr (n=6) a neoperovaných incidentalómov (n=24) v súbore 42 pacientov s adrenálnymi incidentalómami.

V rámci laboratórneho vyšetrenia so zameraním na endokrinnú aktivitu sme u pacientov zistili nasledujúce odchýlky: nedostačujúcu odpoveď v dexametazónovom teste, t.j. subklinický hyperkortizolizmus v 1 prípade, primárny hyperaldosteronizmus u 2 pacientov, v 2 prípadoch išlo o sekundárny hyperaldosteronizmus (pri chronickom zlyhaní srdca) a 2-krát sme diagnostikovali steroidovú enzymopatiu. Ostatné adrenálne lézie boli charakterizované ako afunkčné, t.j. bez hormonálnej aktivity.

Z uvedeného súboru 42 chorých sme indikovali adrenalectómiu — buď pre veľkosť tumoru, hormonálnu aktivitu, znaky malignity v CT alebo MR obraze — v 19 prípadoch. Histologické nálezy boli nasledujúce: adenóm (n=5), karcinóm (n=3), myelolipóm (n=3), cysta (n=2), po jednom sa vyskytli: feochromocytóm, ganglioneuróm, MTS, lymfóm, sarkoidóza (n=1). V 1 prípade išlo o Grawitzov tumor ľavej obličky, teda CT nesprávne lokalizovalo uvedený útvar (tzv. pseudoadrenálna štruktúra) (tab. 2).

Veľkosť adrenálnych štruktúr u pacientov s adenómami, malignými léziami a inými histologickými nálezmi je na obrázku 1 a je významne väčšia oproti neoperovaným pacientom. Pri maligných léziách vždy presahovala rozmer 3 cm (obr. 1).

Diskusia

V posledných 2 desaťročiach sa adrenálne incidentalómy stali bežným klinickým problémom. Častejším používaním moderných a čoraz dokonalejších zobrazovacích techník ich prevalencia stúpa. Zároveň sa v literatúre objavujú aj rôzne názory jednak na algoritmus vyšetrenia aj na liečbu týchto incidentalómov.

Ak je odhalená patologická adrenálna štruktúra, je potrebné vyriešiť 2 základné otázky: 1. či je hormonálne aktívna alebo nie a 2. či je benígna alebo malígna. K otázke diagnostiky humorálnej

aktivity nie je v súčasnosti jednoznačný konsenzus. Za minimálny skrining sa považuje: vyšetrenie kyseliny vanylmandľovej v moči za 24 hodín, káliémia, 1 mg nočný dexametazónový test, ACTH v plazme, podľa niektorých aj vyšetrenie 17 ketosteroidov (Kreze a spol., 1997). Pre tento racionálny postup hovorí zriedkavý výskyt hormonálne aktívnych tumorov a vyšší výskyt afunkčných nodulov v staršom veku. Nodifikácia sa vysvetľuje periodickou ischémiou v rámci aterosklerotického postihnutia ciev, o čom svedčí aj vyšší výskyt niektorých ochorení, ktoré sú rizikovými faktormi aterosklerózy: diabetes mellitus, artériová hypertenzia a obezita, ktoré sme pozorovali aj v našom súbore. Úplne najčastejšou klinickou abnormitou u chorých bola artériová hypertenzia, ktorá však nemusí byť prejavom hormonálnej aktivity adrenálnej masy. Podľa niektorých autorov až 20 % pacientov s EH má patologické adrenálne štruktúry bez znakov adrenálnej endokrinopatie (Russel a spol., 1967).

V súlade s inými autormi aj v našom súbore bola zjavná prevažnosť žien (Kasperlik Zaluska a spol., 1997).

Z hľadiska funkcie a morfolologickej charakteristiky tvoria väčšinu adrenálnych incidentalómov nehyperfunkčné adenómy, čo sme pozorovali aj u našich pacientov. Niektorí autori uvádzajú ich prevalenciu až 70—90 % (Copeland, 1983; Mantero a spol., 1997).

Prevalencia karcinómov bola 7,1 % v celom súbore — operovaných aj neoperovaných, a 16 % v súbore operovaných. Kasperlik-Zaluska a spol. (1997) uvádzajú prevalenciu podobnú, t.j. 8,6 % v celom súbore pacientov a 21 % v súbore operovaných. Ostatní autori uvádzajú prevalenciu rôznu 3,6—25 % všetkých adrenálnych incidentalómov (Mantero a spol., 1997; Angeli a spol., 1997). Veľkosť karcinómov bola vždy nad 5 cm, iba uvedený Grawitzov tumor (tzv. pseudoadrenálna štruktúra) mal priemer 3,6 cm. U 2 chorých s malignitami sme pozorovali sekundárne tumory — maligny

lymfóm a metastázu karcinómu endometria. Pri tomto malom počte malígnych nádorov ich ťažko analyzovať z hľadiska etiológie. Najčastejšími sekundárnymi neopláziami sú však z literatúry karcinómy prsníka, pľúc a obličiek. Okrem toho aj chorí so známou malígnitou majú pomerne časté benígne adrenálne lézie a tento poznatok má veľký význam pri zaradovaní do tzv. stagingu malígneho tumoru. V súbore Olivera a spol. (1984) boli afunkčné adenómy oveľa častejšie ako MTS postihnutie u pacientov so známym malígnym ochorením (Oliver a spol., 1984; Peppercorn a spol., 1998).

Z hormonálnych analýz vyplýva, že ani v 1 prípade sme nenašli katecholaminovú nadprodukcii, hoci u 1 pacienta bol histologicky diagnostikovaný feochromocytóm, čo by zodpovedalo 1,5–13 % prevalencii feochromocytómu udávanej v literatúre. U pacienta sa dokonca nevyskytla ani artériová hypertenzia. Vo veľkej štúdií adrenálnych incidentalómov na 1000 chorých malo 3,8 % pacientov feochromocytóm, z toho iba u 50 % bola prítomná artériová hypertenzia (Mantero a spol., 1997).

U 1 chorého sme zistili nedostatočnú supresiu plazmatického kortizolu po dexametazóne, pacient sa však na ďalšie vyšetrenie nedostavil. Prevalencia subklinického Cushingovho syndrómu sa v literatúre uvádza 6–15 % (Seppel a Schlaghecke, 1998; Osella a spol., 1994). Na použitie nočného dexametazónového testu sú však rozdielne názory a niektorí autori odporúčajú ako skrining 2-dňový 2 mg test, ktorým možno odhaliť vyššie percento hyperkortizolizmu, dokonca niektorí autori ako najpresnejšiu uvádzajú kombináciu 2 mg dexametazónového testu a plazmatického ACTH (Kasperlik-Zaluska a spol., 1997).

U 2 chorých sme našli primárny hyperaldosteronizmus na základe vysokého aldosterónovo-renínového pomeru, pričom obaja pacienti mali hraničnú až miernu hypokáliémiu.

Aj keď sa hormonálna aktivita zistila u pomerne malého počtu pacientov, všetkých sme indikovali na adenalektómiu. Rovnako sme indikovali aj pacientov s veľkosťou adrenálnej masy nad 3 cm. Predpokladali sme, že pravdepodobnosť výskytu neoplázie v štruktúrach pod 3 cm je veľmi nízka. Kritériá pre adenalektómiu varujú v literatúre od 3 cm do 5 cm (Abecassis a spol., 1985; Mantero a spol., 1997), no pretože sa vyskytla 1 malígna štruktúra (pesudoadrenálna — Grawitzov tumor), odporúčame adenalektómiu pri tumoroch veľkosti nad 3 cm.

Neoperovaní pacienti sú sledovaní v polročných intervaloch a v prípade progresie tumoru sa opakujú hormonálne vyšetrenia. Podľa Barzona a spol. (1999) je hormonálna aktivita hlavným rizikovým faktorom pre narastanie veľkosti tumoru, a preto v prípade zväčšovania adrenálnej masy sa odporúča opakovať hormonálne vyšetrenia.

Literatúra

Abecassis M., McLoughlin M.J., Langer B., Kudlow J.E.: Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance and management. *Amer. J. Surg.*, 1985, 149, s. 783–788.

Angeli A., Osella G., Ali A., Terzolo M.: On behalf of the National Italian Study Group on Adrenal Tumors: Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm. Res.*, 1997, 47, s. 279–283.

Barzon L., Scaron C., Sonino N., Fallo F., Paoletta A., Boscaro M.: Risk factors and long-term follow up of adrenal incidentalomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, s. 520–526.

Bernini G.P., Brogi G., Vivaldi M.S., Argenio G.F., Sagro M., Moretti A., Salvetti A.: 17 hydroxyprogesterone response to ACTH in bilateral and non-lateral adrenal incidentalomas. *J. Clin. Invest.*, 1996, 19, s. 745–752.

Copeland P.M.: The incidentally discovered adrenal mass. *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98, s. 940–945.

Desforges J.F.: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *New Engl. J. Med.*, 1990, 323, č. 20, s. 1401–1405.

Kasperlik-Zaluska A.A., Roslonowska E., Slowinska-Srzednicka J., Migdalska B., Jeske W., Makowska A., Snochowska H.: Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin. Endocrinol.*, 1997, 46, s. 29–37.

Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., Korobkin M., Shapiro B.: Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Rev.*, 1995, 16, s. 460–484.

Kreze A.: Kôra nadobličky. S. 239–271. In: Kreze A., Langer P., Lichardus B., Klimeš I. (Eds.): *Praktická endokrinológia*. Bratislava, SAP 1993.

Kreze Jr. A., Dobáková M., Pekarová E.: Incidentalóm nadobličky. *Slov. Lekár.*, 1997, 1, s. 33–34.

Mantero F., Arnaldi G.: Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, s. 141–146.

Mantero F., Masini A.M., Opocher G., Giovanetti M., Arnaldi G.: Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the N.Y. S. G. *Horm. Res.*, 47, 1997, s. 284–289.

Oliver Jr. T.W., Bernardino M.E., Miller J.I., Mansour K., Greene D., Davis W.A.: Isolated adrenal masses in non small-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology*, 1984, 153, s. 217–218.

Osella G., Terzolo M., Borretta G. a spol.: Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 1994, č. 6, s. 1532–1539.

Peppercorn P.D., Grossman A.B., Reznick R.H.: Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin. Endocrinol.*, 48, 1998, s. 379–388.

Russel R.P., Masi A.T., Below Y.A.: Adrenal adenoma and hypertension. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1967, 120, s. 49–54.

Seppel T., Schlaghecke R.: Subklinischer Hypercortisolismus bei zufällig entdeckten Nebennierentumoren. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1996, 121, s. 503–508.

Received July 18, 2000.
Accepted September 8, 2000.