

INCIDENTALOMI I HIPERTENZIJA

Milka Drezgić

S a ž e t a k: Učestalost incidentaloma nadbubrega je u porastu zbog poboljšanja vizuelizacije tehnike koja danas stoji na raspoloženju. Trodimenzionalna ehosonografija i trodimenzionalna magnetna rezonanca će sigurno imati uticaja na ranu detekciju ovih tumora u većem procentu. Prevalenca raste sa starošću i posebno je visoka u pacijenata sa slikom metaboličkog sindroma (gojaznost, arterijska hipertenzija, insulinska rezistencija). U našoj grupi ispitanika bilo je od 103 osobe, starosti od 28 do 76 godina, u kojoj je bilo 75 žena i 28 muškaraca. Hormonski inaktivan incidentalom nađen je 57%, subklinički Cushing 15.8%, feohromocitom 2.8%, Conn 0.9%, metastaze 8.7%, hemoragična cista 3.9%, mijelolipom 2.8%, bilateralna nodularna hiperplazija 1.9%, MEN IIa, ehinokokna cista i adenokarcinom 0.9%. Definitivna dijagnoza postavljena je na osnovu operativnog nalaza (27.1%) ili FNA (3.8%). Gojazno je bilo 61%, a 57.2% je imalo hipertenziju. Endokrinološka ispitivanja (24-h kateholamini/metanefrin, supresioni test sa deksazonom, aldosteron/PRA) omogućuju dijagnozu subkliničkih bolesti (feohromocitoma, hiperkorticizma i hiperaldosteronizma). Rizik od maligniteta se povećava sa veličinom tumora. Za predlog o terapiji incidentaloma korisni parametri su veličina i hormonska aktivnost tumora. Svi tumori veći od 6 cm treba da budu operisani. Tumori od 4-6 cm zahtevaju praćenje i treba ih operisati ukoliko pokazuju tendenciju rasta.

K l u č n e r e č i: incidentalom, subklinički Cushing-ov sindrom (SCS), feohromocitom, Conn-ov adenom.

S u m m a r y: Latest enhancements in the field of medical imaging have increased our ability to early detect adrenal incidentalomas. High resolution and 3D rendering techniques, in echosonography and magnetic resonance imaging, have increased the percentage of tumors detected at early stage. Prevalence of adrenal incidentalomas increases with the age and it is particularly high in patients with metabolic disorders (obesity, arterial hypertension, insulin resistance). Our examination group had 103 subjects, 75 females and 28 males, with ages between 28 and 76; frequency of hormonal inactive was 57%, subclinical Cushing's syndrome, 15.8%, pheochromocytoma 2.8%, Conn's adenoma 0.9%, metastases 8.7%, MEN IIa, echinococcus cyst and adenocarcinoma 0.9%. Our final diagnosis was based on surgical examination 27.1% or FNA (3.8%). Among examinees 61% was obese and 57.2% had hypertension. Endocrinological investigation (24-h urinary catecholamines, dexamethasone suppression test, serum DHEAS and PRA) will reveal a significant percentage of hormonally active tumors with subclinical disease (e.g., pheochromocytoma, subclinical Cushing's syndrome). Malignancy risk increases with the tumor diameter. Therefore tumor diameter and hormonal activity are relevant parameters in therapy prescription. Surgical intervention is necessary for all tumors that are greater than 6cm. If the size of the tumor is 4-6cm follow up exams are required as well as a surgical intervention if growth tendency determined.

K e y w o r d s: incidentaloma, subclinical Cushing's syndrome (SCS), pheochromocytoma, Conn's adenoma.

Prof. dr Milka Drezgić
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS
tel: 011/361-6317
E-mail: menopauza@beotel.yu

Uvod

Incidentalomi po definiciji predstavljaju slučajno otkrivene tumore nadbubrega vizuelizacionom metodom koja je urađena a da prethodno nije postojala sumnja na bolest nadbubrega. Po toj definiciji pacijenti koji imaju karcinom, a nekom od navedenih metoda se konstatuje tumor nadbubrega, ne pripadaju grupi sa incidentalomima, bez obzira kolika je veličina nadbubrega. U pacijenata koji imaju hipertenziju, a pri tome se sumnja na uzrok u nadbubregu, nalaženje tumora pri vizuelizaciji ne ukazuje da je u pitanju incidentalom (1). Iako je u poslednje tri decenije značajno povećan broj publikacija o incidentalomima za sada nema raspoloživih značajnih populacionih studija na osnovu kojih bi moglo precizno da se govori o incidenci i prevalenci incidentaloma. Na osnovu autopsijskih serija učestalost je od 1.4-8.7% (1,2) Najčešće ovi tumori su mali adenomi. Prevalenca tumora sa promerom >1.5 cm je 1.8% a >6cm 0.025%. Korišćenjem CT-a prevalenca je između 0.6 i 4.4% (1,2,3). Ako se analiziraju podaci nekoliko studija u kojima ukupno ima oko 30.000 pacijenata prevalenca je 1%. Oba pola su jednako zastupljena (1-4) mada se pominje i veća učestalost u osoba ženskog pola (4). Prevalenca se povećava sa starenjem tako da su češći u intervalu između 50. i 70. godina, s tim da je učestalost najizraženija u sedmoj dekadi (1-5). Izuzetno su retki kod osoba mlađih od 30 godina. Neka ispitivanja ukazuju da je češće zahvaćena desna nadbubrežna žlezda ali ovo može biti objašnjeno činjenicom da je desna nadbubrežna žlezda pristupačnija pri ehosonografskom pregledu. (4)

Po definiciji, pacijenti sa incidentalomom nemaju prisutne kliničke znake ili simptome bolesti nadbubrežnih žlezda. Međutim, pažljivom anamnezom i fizikalnim pregledom mogu se dobiti suptilni podaci o povećanoj sekreciji hormona nadbubrega (povećanje telesne težine, atrofija kože, epizodične glavobolje). Pored toga, hipertenzija i gojaznost su mnogo češće u pacijenata sa incidentalomima nego u zdravoj populaciji (4,5), kao i diabetes mellitus tip II (4). Na osnovu toga se može govoriti o udruženosti incidentaloma i kliničke slike metaboličkog sindroma (gojaznost, primarna arterijska hipertenzija, diabetes mellitus tip II) (7).

Povećanje nodularnosti nadbubrega sa godinama starosti daje mogućnost za pretpostavku da je nodularna hiperplazija nadbubrega manifestacija starenja nadbubrega. Ovu pretpostavku potpomaže zapažanje da su u većine starijih osoba, zahvaćena oba nadbubrega, a nodularnost je udružena sa aterosklerozom krvnih sudova u kori nadbubrega, što bi ukazivalo da nodularnost nadbubrega predstavlja fokalnu hiperplaziju u odgovoru na fokalnu ishemiju i gubitak kortikalnog tkiva (7). Moguća udruženost kongenitalne adrenalne hiperplazije (CAH) uzrokovane deficitom 21 hidroksilaze sa incidentalomima pretpostavlja se na osnovu nađene makronodularne hiperplazije u više od 80% slučajeva sa CAH-om. (8,9). Naglašen odgovor 17a-hidroksi progesterona nakon stimulacije sa ACTH vidi se u pacijenata sa heterozigotnim CAH-om, ali i u 30-70% pacijenata sa incidentalomom (10). Međutim u pacijenata sa incidentalomom povećana je sekrecija mnogih prekursora mineralo i glikokortikoida, nakon stimulacije

sa adrenokortikotropnim hormonom što ukazuje na smanjenu aktivnost 11-b hidroksilaze i 17,20 –liaza u samom tumoru, pre nego deficit same 21- hidroksilaze (8-10). Iščezavanje pojačanog odgovora steroida na stimulaciju nakon operacije incidentaloma, ukazuje da je u osnovi ovakvog nalaza sam tumor. Insulin je snažan mitogeni faktor i deluje specifično na koru nadbubrega stimulišući steroidogenezu i proliferaciju ćelija preko receptora za insulin i insulinu sličan faktor rasta –1 (11).

Pažljiva dijagnostička evaluacije omogućava ranu detekciju i prevenciju bolesti. S druge strane, s obzirom da je najveći broj promena benigne prirode i da nisu hormonski aktivne te ne zahtevaju hiruršku intervenciju važno je limitirati cenu ispitivanja izbegavanjem nepotrebnih dijagnostičkih testova. Prema tome, pri postavljanju dijagnoze incidentaloma bitno je odgovoriti na dva pitanja: 1. Da li je promena hormonski aktivna? 2. Da li je benigna ili maligna?

Materijal i metod rada

Na Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma ispitivano je prema protokolu za incidentalome 103 osobe, starosne dobi od 28 do 76 godina (72 žene i 28 muškaraca). Prekomernu telesnu težinu imalo je 61% a hipertenziju 57.2%. U svih pacijenata sem endokrinološkog ispitivanja urađene su vizuelizacione metode CT-MR a definitivna dijagnoza postavljena je nakon operacije u 28 (27.1%) ili FNA 4 (3.8%). Uzrok incidentaloma dat je u Tabeli 1.

Tabela 1. Uzrok incidentaloma

Hormonski inaktivni	57%	(61)
• SCS	15.8%	(17)
• FEO	2.8%	(3)
• CONN	0.9%	(1)
• Metastaza	8.7%	(9)
• Hemoragična cista	3.9%	(4)
• Myelolipom	2.8%	(3)
• Bilateralna nod. hiperplazija	1.9%	(2)
• MEN IIa (FEO+MC)	0.9%	(1)
• Echinococcusna cista	0.9%	(1)
• Adenocarcinom	0.9%	(1)

Prema dosadašnjim podacima iz literature, u najvećoj seriji pacijenata sa incidentalomima u kojoj su prikazani rezultati 1004 ispitanika iz 26 centara (12),

hormonski inaktivni adenomi zastupljeni su u najvećem procentu 85%, a subklinički Cushing-ov sindrom u 9.2%, dok se feohromocitom javlja u 4.2% i aldosteronom 1.6 % ispitanika.

U našoj seriji ispitanika najveći broj pacijenata imao je hormonski inaktivan incidentalom 61(57%). Odluka o daljoj terapiji i kontrolama kod te grupe ispitanika zavisi od veličine ali i izgleda tumora na CT/MR. Ukoliko je lezija <4cm, ima aspekt homogene strukture <10HU i glatke ivice verovatno je benigna. Ukoliko je promena >6 cm verovatno je maligna.

Autonomna sekrecija kortizola iz incidentaloma je najčešće zastupljena hormonska aktivnost u pacijenata sa ovom dijagnozom (4,5,9,12). U populaciji naših pacijenata hiperkortizolemiju je imalo 17 (15.8%). Zavisno od količine sekretovanih glikokortikoida iz tumora klinička manifestacija može biti od lako poremećenog dnevnog ritma kortizola do kompletne atrofije kontalateralnog nadbubrega sa trajnom insuficijencijom nadbubrega posle unilateralne adrenalektomije (14,15). Tako, subklinički Cushing-ov sindrom mora biti isključen u svakog pacijenta predviđenog za operaciju da bi se izbegla postoperativna adrenalna kriza. Najbolji način da se otkrije autonomna sekrecija kortizola je kratkotrajni dexametason supresioni test. Ako je izvor patološke sekrecije nadbubreg, veća doza dexametasona 3mg umesto 1mg u 23h smanjuje učestalost lažno pozitivnih rezultata. Kortizol > 82.77 zahteva dalje ispitivanje uključujući analizu dnevnog ritma i CRH test. Određivanje slobodnog kortizola u urinu je od manje koristi pošto se povišen nivo nalazi kasnije i obično je udružen sa izraženim kliničkim znacima Cushing-ovog sindroma. Pacijenti koji ne povećavaju ACTH i kortizol na CRH mogu razviti insuficijenciju nadbubrega (16) nakon hirurške intervencije i zahtevaju adekvatnu substitucionu terapiju.

Učestalost feohromocitoma među adrenalnim incidentalomima je 0-11% (5,9,12). U našoj grupi pacijenata 3 (2.8%) imalo je feohromocitom. Pacijenti sa feohromocitomom mogu razviti hipertenzivnu krizu opasnu po život i imaju visok rizik za hiruršku intervenciju bez adekvatne pripreme. Zbog toga je neophodno isključiti feohromocitom u svih pacijenata sa incidentalomom određivanjem kateholamina ili metanefrina u 24h urinu. Retko je potrebno određivanje kateholamina u plazmi ili/i supresioni test (clonidin). U pacijenata sa povećanom ekskrecijom kateholamina savetuje se ¹³¹-J metaiodobenzylguanidin (MIBG) i scintigrafija radi preoperativne dijagnoze metastatske bolesti (13).

Conn-ov adenom je redak među adrenalnim incidentalomima (5). U našoj seriji 1 (0.9%) od 103 je imao Conn-ov adenom. U normotenzivnih pacijenata sa serumskim kalijumom iznad 3.9 mmol/L, na normalno slanoj ishrani nisu potrebna dalje ispitivanja. U suprotnom, potrebno je određivanje plazma reninske aktivnosti (PRA), istovremeno sa aldosteronom. Ukoliko je odnos A/PRA > 30, dijagnoza je jasna. Na žalost, neki antihipertenzivni lekovi utiču na sekreciju mineralokortikoida i tako otežavaju interpretaciju rezultata. Zbog toga je potrebno prekinuti lekove izvesno vreme ili dati

supstance koje manje utiču na rezultate (npr. prazosin). Pacijenti sa suprimiranim PRA zahtevaju dalju evaluaciju u specijalizovanim centrima u kojima se može uraditi bilateralna kateterizacija koja će dokazati da je incidentalom zaista izvor povećane sekrecije mineralokortikoida.

DHEAS može biti upotrebljen kao dokaz adrenokortikalnog porekla tumora, mada je nizak serumski dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) zapažen u velikom procentu pacijenata sa adrenalnim tumorima. Osim toga, visoka koncentracija DHEAS se nalazi u značajnom procentu adrenokortikalnih karcinoma, te određivanje vrednosti DHEAS može doprineti određivanju prirode incidentaloma. Patogeneza niskog nivoa DHEAS u adrenalnim adenomima nije razjašnjena. Moguće da je posledica „nemog” hiperkorticismusa te samim tim suprimirane sekrecije adrenokortikotropnog hormona ali ovo za sada nije dokazano (9). Moguće je da je nizak DHEAS samo indikator ranog starenja nadbubrega i što uzrokuje brži razvoj nodulosa (4).

Vrednost DHEAS u proceni adrenalnih tumora ne treba preценiti jer DHEAS pokazuje značajno smanjenje vezano za starost u zdravih osoba sa širokom interpersonalnom varijacijom. Osim toga, neki adrenokortikalni karcinomi mogu takođe ispoljiti smanjen serumski DHEAS što bi, ukoliko se samo obrati pažnja na vrednost DHEAS, ukazivalo na benigni adenom (15).

Veličina i izgled adrenalne mase na CT-u ili magnetnoj rezonanci može biti od pomoći u dobijanju podataka da li je promena benigna ili maligna. Dosadašnji raspoloživi podaci ukazuju da je većina promena manjih od 4 cm benigna. Standardizacija CT denziteta Hounsfield-ovim jedinicama (HU) može dati razliku između benigne i maligne lezije. Homogena masa sa glatkom ivicom denziteta koji je manji od 10HU ukazuje na dijagnozu benignog adenoma nadbubrega. Ako je promena hormonski neaktivna i ispoljava benigne karakteristike na CT-u, to su dovoljni argumenti da ne treba odmah razmišljati o operaciji, već o praćenju pacijenta. Promene veće od 6 cm imaju veću verovatnoću da su maligne te zahtevaju hiruršku intervenciju. MR uz kontrastno sredstvo gadolinijum je takođe efikasna za razlikovanje benigne od maligne promene. Metode koje nisu raspoložive za širu upotrebu su: scintigrafija jodoholesterolom (NP59) za pacijente sa promenom hormonski neaktivnom > 3cm, I-131 metaidobenzyl-guanidin (MIBG) za preoperativno utvrđivanje metastaza feohromocitoma, dok perspektivu predstavljaju nove metode pozitron emisijne tomografije (PET) i 11C-metomidat (18).

CT-om vođena aspiraciona biopsija može biti od pomoći sa dijagnostičku evaluaciju pacijenata sa anamnezom o postojećem karcinomu (posebno pluća, dojke i bubrega) koji nemaju znake metastaza na drugim mestima a imaju heterogenu adrenalnu masu sa denzitetom >20HU. Pre sprovođenja FNA neophodno je isključiti feohromocitom radi izbegavanja moguće hipertenzivne krize. Dobijen benigni nalaz nakon FNA ne isključuje malignitet zbog visokog procenta lažno negativnih rezultata. Neželjene posledice FNA su pneumotorax i ozbiljno retroperitonealno krvarenje (19,20).

Kriterijum za odluku o terapiji i praćenju pacijenta

Odluka se donosi na osnovu podataka dobijenih ispitivanjem da li je lezija hormonski aktivna.

Ako pacijent sa jednostranim incidentalomom na osnovu anamneze i kliničkog ispitivanja ima znake i simptome koji ukazuju na povećanu sekreciju glikokortikoida, mineralokortikoida, adrenalnih polnih hormona ili kateholamina, adrenalektomija je terapija izbora. Međutim, medikamentna terapija može se preduzeti u pacijenata koji ne mogu da podnesu hiruršku intervenciju (inhibitori sinteze steroida, antagonisti aldosterona).

Operativno lečenje se preduzima i u pacijenata sa „nemim” feohromocitomom zbog sklonosti hipertenzivnim krizama. Za pacijente sa subkliničkim hiperkorticismom nema jedinstvenog stava o tome da li je operacija apsolutno indikovana zbog toga što retko razvijaju kompletnu kliničku sliku Cushing-ovog sindroma, te pažljivo treba proceniti korisne efekte operativnog lečenja. Iako se adrenalektomijom uklanja rizik metaboličkih promena od kojih je najčešća insulinska rezistencija, nema podataka koji ukazuju na bolji kvalitet života nakon adrenalektomije (18,19,20).

U pacijenata sa nefunkcionalnim incidentalomima terapijski izbor zavisi od pretpostavke da li je promena benigna ili maligna, na osnovu veličine, vizuelizacionih karakteristika i brzine rasta promene. Više od 60% incidentaloma <4cm je benigno dok <2% čini primarni karcinom nadbubrega. Za razliku od navedenog, rizik za karcinom nadbubrega se povećava za 25% ukoliko je lezija >6 cm, dok je učestalost adenoma u takvim promenama manja od 15%. Zbog toga je prihvaćena pretoruka da lezije <4cm, ukoliko imaju benigne karakteristike utvrđene CT-om ili MR-om ne treba odmah operisati. Lezije od 4-6 cm treba pratiti, a >6cm operisati. Ukoliko se zapazi da lezija brzo raste i da smanjuje sadržaj lipida indikovana je operacije. Kontrole pacijenata u manjim serijama pokazuju da <30% incidentaloma povećava veličinu a <20% postaje hormonski aktivno tokom desetogodišnjeg praćenja (5,20).

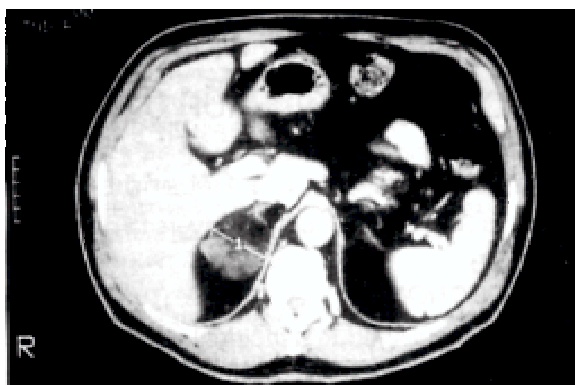
U pacijenata sa tumorima koji ostaju stabilni tokom dva pregleda u razmaku od 6 meseci i ne ispoljavaju hipersekreciju hormona tokom četvorogodišnjeg praćenja, dalja evaluacija najčešće nije opravdana (20,12).

Literatura

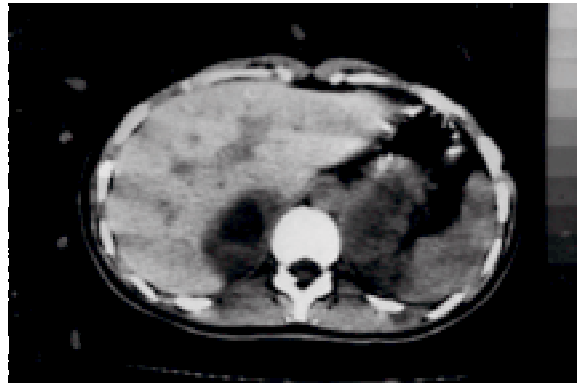
1. Reinhard C., Saeger W., Schubert B.: Nodules and adenomas in the adrenal cortex: incidence in postmortem series and correlation with clinical data. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1994,102 (Suppl 1):192.
2. Glazer H. S., Weymann P. J., Sagel S. S., Levitt R. G., McClennan B. L.: Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography, *Am. J. Roentgenol.* 1982,139:81-85.

3. Stark S., Pavel M., Sachse R., Cidlinski K., Riel R., Hahn E. G. et al: Endocrine inactive adrenocortical adenomas (ACA) are a condition of the elderly. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1994, 102 (Suppl 1):193.
4. Kasperlik-Zaluska A. A., Roslonowska E., Slovinska-Srzednicka, Migdalska B., Jeske W., Malowska A. et al: Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin. Endocrinol.* 1997; 46:29-37.
5. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B: Incidentally discovered adrenal masses, *Endocr Rev* 1955; 16460-484.
6. Reincke M., Fabnacht M., Vath S., Mora P., Allolio B.: Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr. Res.* 1996;22(4):755-761.
7. Jaursch-Hancke C., Allolio B., Metyler U., Bidlingmaier F., Winkelmann W.: Adrenocortical carcinoma in a patient with untreated congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol.* 1988;177 (Suppl.) 146-147.
8. Jaresch S., Kornely E., Kley H. K., Schlaghecke R.: Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74:685-689.
9. Terzolo M., Osella G., Ali A., Boretta M., Magro G., Piovesan A. et al: Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentalomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:740-744.
10. Reincke M., Peter M., Sippel W. G., Allolio B.: Impairment of 11 β -hydroxylase, but not 21-hydroxylase in adrenal „incidentalomas”. *Eur. J. Endocrinol.* 1997;136:196-200.
11. Penhoat A., Chatekaub O. G., Jaillard C., Saey J. M.: Characterization of insulin-like growth factor I and insulin receptors on cultured bovine adrenal fasciculata cells. Role of these peptides on adrenal cell function, *Endocrinology*, 1988;122:2518-2626.
12. Montero F., Terzolo M., Arnaldi G., Osella G., Masini A. M., Ali A., Giovagnetti M., Opocher G. and Angeli A.: A survey on adrenal incidentaloma in Italy: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:637-644.
13. Samaan N. A., Hickey R. C., Shutts P. E.: Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. Pitfalls and follow-up in 41 patients, *Cancer* 1988;62:2451-2460.
14. Bravo E. L.:Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma, *Endocr. Rev.* 1994;15:356-368.
15. Bayer H. S., Doe R. P.: Cortisol secretion by an incidentally discovered nonfunctional adrenal adenoma: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986;62:1317-1321.

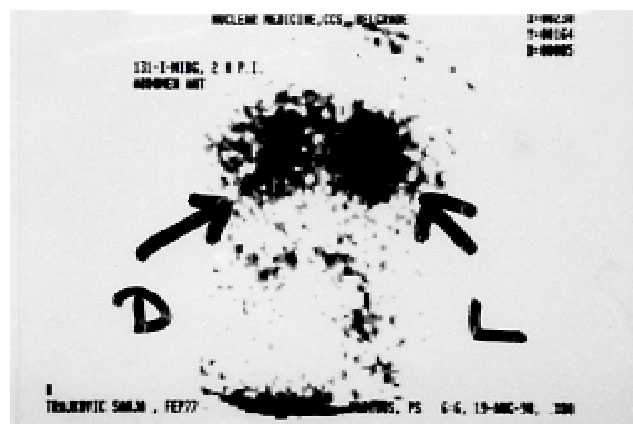
16. Bogner U., Eggens U., Hensen J., Oelkers W.: Incidentally discovered ACTH-dependent adrenal adenoma presenting as „pre-Cushing’s syndrome”. Acta Endocrinol. (Copenh.) 1986;111:89-92.
17. Charbonnel B., Chatal J. F., Ozzane P.: Does the corticoadrenal adenoma with „pre-Cushing’s syndrome” exist? J. Nucl. Med. 1981, 22:1059-1061.
18. Young Jr W. F., Hogan M. J., Klee G. G., Grant C. S., Van Heerden J. A.: Primary aldosteronism: diagnosis and treatment, Mayo Clin. Proc. 1990;65:96-110.
19. Pappercorn P. D., Grossman A. B. and Reznick R. H.: Imaging of incidentally discovered adrenal masses, Clinical Endocrinology 1998;48:379-388.
20. Nathan S., Ross and David C. Aron: Hormonal evaluation the patient with an incidentally discovered adrenal mass: N. Engl. J. Med. 1990;323 :1401-1405.
21. Ambrosi B., Passini B. E., Passini T. Re and Barbetta L.: The clinical evaluation of silent adrenal masses. J. Endocrinol. Invest. 1997;20: 90-107.



Slika 1. Mijelolipom desnog nadbubrega



Slika 2. Obostrani feohromocitom



Slika 3. ¹³¹I- MIBG u iste bolesnice sa obostranim feohromocitomom