



Trudności diagnostyczne dotyczące 125 przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy

Diagnostic difficulties in adrenal incidentaloma — analysis of 125 cases

Janusz Myśliwiec¹, Agnieszka Rudy¹, Katarzyna Siewko¹, Piotr Myśliwiec², Mariusz Pułka³, Maria Górską¹

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, Białystok

²II Klinika Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej, Białystok

³Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Szpitala Wojewódzkiego, Białystok

Streszczenie

Wstęp: Sposób postępowania w przypadku wykrycia *incidentaloma* nadnerczy, mimo istniejących standardów, nie zawsze jest oczywisty ze względu na ograniczenia metod diagnostycznych i brak jednoznacznych wskaźników złośliwości guzów nadnerczy.

Celem pracy była retrospektywna ocena trafności wstępnych rozpoznań stanowiących podstawę kwalifikacji do leczenia operacyjnego wykrytych przypadkowo guzów nadnerczy.

Materiał i metody: Do badań włączono 125 kolejnych pacjentów diagnozowanych w latach 2003–2005 w Klinice Endokrynologii Akademii Medycznej w Białymstoku i Oddziale Endokrynologii Szpitala Wojewódzkiego w Białymstoku. U chorych tych przeprowadzono ocenę kliniczną, tomografię komputerową nadnerczy oraz diagnostykę w kierunku czynności hormonalnej (metanefryny i wolny kortyzol w dobowej zbiorce moczu, krótki test z deksametazonem, dobowy rytm kortyzolu, aldosteronemia i aktywność reninowa osocza, natremia i kaliemia).

Wyniki: Do adrenalectomii zakwalifikowano 42 osoby. W badaniach histopatologicznych wykazano obecność zmian o typie *adenoma* u 25 chorych (u 7 rozpoznawano subkliniczny zespół Cushinga, u 2 — zespół Conna, u 16 — zmiany nieczynne hormonalnie), u 6 — jednostronne guzy chromochłonne, u 3 — torbiele, u 2 — tłuszczaki, u 1 — raka kory nadnerczy, u 4 — przerzuty (raka nerki, czerniaka złośliwego i raka płaskonabłonkowego) oraz u 1 — *onkocytoma*. Wśród oznaczeń metanefryn w dobowej zbiorce moczu obserwowano 33% wyników fałszywie dodatnich.

Wnioski: Przy kwalifikacji do adrenalectomii należy obok wielkości guza wziąć pod uwagę także gęstość tkankową, morfologię i dynamikę wzrostu. W celu zmniejszenia odsetka fałszywie dodatnich wyników oznaczeń metanefryn trzeba wyeliminować wpływ leków, produktów spożywczych i używek oraz ewentualnie zastosować dodatkowe testy. Decyzję odnośnie do postępowania w przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy należy indywidualizować na podstawie obrazu klinicznego, wyników oznaczeń hormonalnych i cech morfologicznych.

(*Endokrynol Pol* 2007; 58 (5): 417–421)

Słowa kluczowe: guz chromochłonny, zespół Conna, zespół Cushinga, rak nadnerczy

Abstract

Introduction: Therapeutic approach to incidentaloma, in spite of existing algorithms, is not always obvious due to diagnostic difficulties. The aim of the study was to assess the validity of the initial diagnoses of incidentaloma which determined the qualification for the operation.

Material and methods: 125 patients hospitalised in the Endocrinology Dept. of the Medical University of Białystok in the years 2003–2005 and in the Endocrinology dept. of Voivodeship Hospital of Białystok. The patients were clinically and hormonally examined (metanephrines in daily urine collection, daily cortisol rhythm, short dexamethasone test, aldosterone, and renin plasma activity, Na, K levels in the serum) as well as computer tomography of the adrenal glands were performed.



Dr hab. med. Janusz Myśliwiec
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok
tel.: 085 746 82 39, faks: 085 744 76 11
e-mail: mysjan@poczta.onet.pl

Results: 42 patients were qualified for adrenalectomy. Adenoma was confirmed in 25 patients (in 7 subclinical Cushing syndrome was diagnosed, in 2 Conn disease, in 16 inactive changes), pheochromocytoma in 6 patients, cysts in 3, lipoma in 2, carcinoma in one, in 4 patients metastases (in 2 of kidney carcinoma, in 1 of malignant melanoma and in 1 of planocellular carcinoma) and in one oncocytoma. Metanephrines urine measurements showed 33% of false positive results.

Conclusions: Qualification for adrenalectomy requires an assessment of tumor's enlargement, its tissue density, morphology and growth dynamics. To reduce the percentage of false positive results of metanephrine measurement there is to eliminate an influence of some drugs, victuals, beverages and nicotine and eventually to carry out additional tests. The decision as to proceeding with adrenal incidentaloma should be individualized based on clinical symptoms, hormonal tests and tumor morphology.

(*Pol J Endocrinol 2007; 58 (5): 417–421*)

Key words: pheochromocytoma, Conn syndrom, Cushing syndrom, adrenal carcinoma

Wstęp

Ze względu na zwiększony dostęp do diagnostyki obrazowej — szczególnie badań ultrasonograficznych — znacznie częściej wykrywa się przypadkowo guzy nadnerczy, którym nie towarzyszą jawne cechy nadmiernej czynności hormonalnej. W metaanalizie Barzona i wsp. guzy te stwierdzono w badaniach autopsyjnych średnio u 2,3% populacji (1,0–8,7%) [1]. Odsetek wykrytych przypadkowo guzów nadnerczy wzrasta wraz z wiekiem, co obecnie nabiera większego znaczenia ze względu na starzenie się polskiego społeczeństwa [2–4]. Większość tych guzów nie wymaga operacyjnego usunięcia ze względu na to, że nie wykazują czynności hormonalnej, progresji i cech złośliwości [5]. Postępowaniem z wyboru w przypadku konieczności operacji jest aktualnie adrenalectomia laparoskopowa, której można poddać większość przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy [6].

Coraz częściej rozpoznaje się u osób z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy subkliniczny zespół Cushinga, którego średnia częstość występowania wynosi 7,9% [1]. Hiperkortyzolemia istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, jednak jej rozpoznanie w stadium przedklinicznym przy zastosowaniu dostępnych testów często nie jest jednoznaczne [7, 8]. U osób z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy, diagnostyka biochemiczna w kierunku guza chromochłonnego (barwiak), przy oznaczaniu katecholamin i ich metabolitów w moczu, a tym bardziej we krwi, jest obarczona znacznym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich [9]. Postawienie rozpoznania zespołu Conna nie zawsze jest oczywiste, szczególnie w przypadku postaci normokaliemicznej. Z drugiej strony, współwystępowanie nadciśnienia rzadko wiąże się z czynnością hormonalną przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy [10]. Kryterium wielkości tych guzów jako wskazanie do operacji różni się w standardach europejskich i amerykańskich [5, 11]. Tak więc, pomimo istniejących algorytmów dotyczących postępowania z przypadkowo wykrytymi

guzami nadnerczy w praktyce klinicznej ujawniają się liczne trudności diagnostyczne i wątpliwości co do optymalnego sposobu postępowania.

Celem pracy była retrospektywna ocena trafności wstępnych rozpoznań stanowiących podstawę kwalifikacji do leczenia operacyjnego stwierdzanych przypadkowo guzów nadnerczy.

Materiał i metody

Do badań włączono 125 kolejnych pacjentów z przypadkowymi guzami nadnerczy diagnozowanych w latach 2003–2005 w Klinice Endokrynologii Akademii Medycznej w Białymstoku i na Oddziale Endokrynologii Szpitala Wojewódzkiego w Białymstoku. W grupie tej znalazło się 71 kobiet (57%) i 54 mężczyzn (43%) w wieku 35–82 lat. Średnica zmian wynosiła 7–12 cm. Jednostronne zmiany stwierdzono u 116 osób (93%), natomiast obustronne u 9 (7%).

W celu wykluczenia subklinicznej hiperkortyzolemii określano: dobowe wydalanie kortyzolu w moczu (norma 32–243 $\mu\text{g}/24\text{h}$), rytm dobowy kortyzolu w surowicy (oznaczenia o 7.00 i 23.00) i krótki test hamowania 1 mg deksametazonu podawanego o 23.00 (za prawidłowe hamowanie uznawano poranną kortyzolemię $< 5 \mu\text{g}\%$ — 150 nmol/l). Do oznaczeń kortyzolu w moczu i surowicy krwi zastosowano metodę immunofluorescencyjną. Natremię i kaliemę określano metodami biochemicznymi. U chorych z nadciśnieniem tętniczym oznaczano aldosteronemę (Aldo) i aktywność reninową osocza (ARO) metodą radioimmunoenzymatyczną (za prawidłowy uważano iloraz Aldo/ARO < 30). U chorych przyjmujących spironolakton lek ten odstawiano na 8 tygodni przed badaniem. Dobowe wydalanie metanefryn z moczem określano metodą spektrofotometryczną (norma do 1000 $\mu\text{g}/24\text{h}$). Oznaczenia metanefryn powtarzano 2-krotnie u każdego pacjenta, a za wynik dodatni uważano podwyższone stężenie metabolitów katecholamin w którymkolwiek z badań. Leki, pokarmy, napoje i używki, mogące fałszywie zawyżać wyniki oznaczeń

Tabela I
Wskazania do adrenalectomii u 42 chorych

Table I
Indications for adrenalectomy in 42 patients

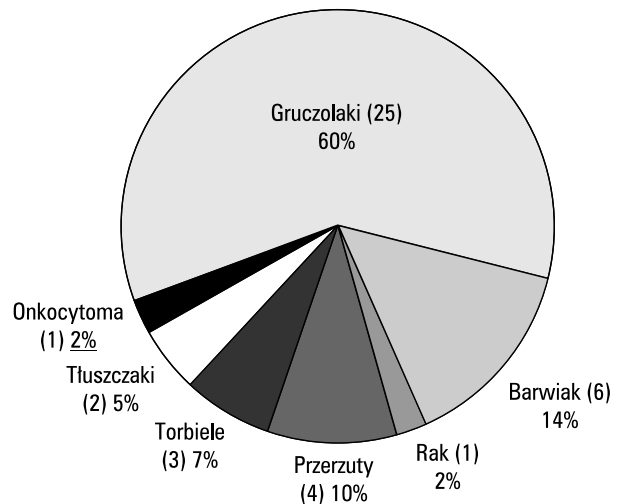
Wskazanie	Liczba chorych	Odsetek
Średnica > 4 cm	22	52
Stężenie metanefryn w dobowej zbiórce moczu > 1000 $\mu\text{g}/24\text{ h}$	10	24
Gęstość > 20 j.H.	8	18
Subkliniczny zespół Cushinga	7	17
Zespół Conna	2	5

(przeciwdepresyjne, wpływające na układ współczulny), odstawiano przed badaniem. U wszystkich chorych włączonych do badania zobrażowano nadnercza metodą tomografii komputerowej (TK, aparat 16-rzędowy) z określeniem gęstości tkankowej (w jednostkach Hounsfielda — j.H.). Za zwiększoną uważano gęstość przekraczającą 20 j.H.

Adrenalectomię przeprowadzono u 42 chorych (33,6%). Wskazania do adrenalectomii przedstawiono w tabeli I. Wśród pacjentów z zespołem Cushinga u 3 średnica przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy przekraczała 4 cm, a u jednego stwierdzono dodatkowo zwiększone stężenie metanefryn w dobowej zbiórce moczu > 1000 $\mu\text{g}/24\text{h}$. U 3 chorych wykazano jednocześnie podwyższone stężenie metabolitów katecholamin i zwiększoną gęstość przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy. W jednym przypadku podwyższone stężenie metanefryn stwierdzono u pacjenta z przypadkowo wykrytym guzem nadnerczy przekraczającym 4 cm.

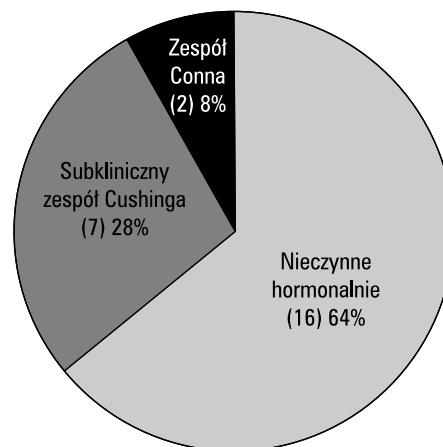
Wyniki

Udział poszczególnych rozpoznań histopatologicznych u 42 chorych poddanych adrenalectomii przedstawiono na rycinie 1. U 30 z nich (71%) przypadkowo wykryte guzy nadnerczy były zmianami łagodnymi (25 osób z gruczolakami, 3 — z torbielami nadnerczy i 2 — z tłuszczakami). U 12 (29%) przypadkowo wykryte guzy nadnerczy miały charakter zmian złośliwych lub potencjalnie złośliwych. Grupę tę stanowiło 2 chorych z przerzutami raka nerki, po jednym z przerzutami czerniaka złośliwego i raka płaskonabłonkowego, pacjentka z rakiem nadnerczy (guz średnicy 12 cm), 1 pacjent z *onkocytoma* oraz 6 chorych z barwiakiem. U wszystkich 6 osób, u których potwierdzono histopatologicznie obecność GCH (guz chromochłonny), wcześniej stwierdzano przynajmniej w jednym na 2 oznaczenia podwyższone stężenie metanefryn w moczu (brak wy-



Rycina 1. Rozpoznania histopatologiczne u 42 pacjentów poddanych adrenalectomii

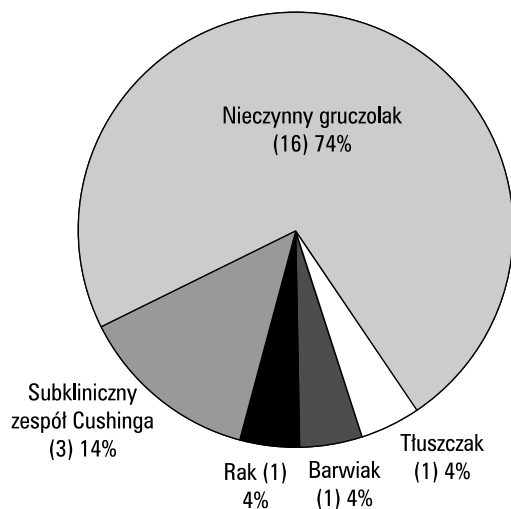
Figure 1. Histopathological diagnosis in 42 patients after adrenalectomy



Rycina 2. Udział poszczególnych rozpoznań klinicznych wśród 25 chorych z histopatologicznie stwierdzonym gruczolakiem

Figure 2. Clinical diagnosis in 25 patients with histopathologically confirmed adenoma

ników fałszywie ujemnych). Jednak wśród 9 oznaczeń metanefryn w dobowej zbiórce moczu przewyższających normę (u 9 chorych), u 3 z nich w badaniu pooperacyjnym nie potwierdzono rozpoznania GCH (33% wyników fałszywie dodatnich). U 2 z tych pacjentów histopatologicznie rozpoznano gruczolaka (u jednego klinicznie stwierdzano zespół Cushinga) i u jednego *onkocytoma*. Wśród 25 pacjentów z pooperacyjnym rozpoznaniem gruczolaka u większości (64%) nie obserwowano objawów czynności hormonalnej przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy (ryc. 2). Wśród przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy, których średnica



Rycina 3. Rozpoznania histopatologiczne w guzach nadnerczy o średnicy ≥ 4 cm

Figure 3. Histopathological diagnosis in patients with adrenal tumor with diameter ≥ 4 cm

przekraczała 4 cm (22 osoby), u 17 (78%) stwierdzono histopatologicznie zmiany łagodne (ryc. 3). Na pozostałe 22% złożyły się 3 przypadki zespołu Cushinga i po jednym: raka nadnerczy oraz barwiaka. Wśród 8 osób z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy o zwiększonej gęstości w obrazie TK, w badaniu histopatologicznym u 4 osób rozpoznano zmiany przerzutowe, u 3 — GCH i u 1 — pierwotnego raka nadnerczy.

Dyskusja

Do adrenaektomii zakwalifikowano co 3. pacjenta z wykrytym przypadkowo guzem nadnerczy, podobnie jak w rejestrze włoskim [5]. Spośród 42 pacjentów poddanych usunięciu przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy, u 21 osób zmiany miały charakter łagodny i nie wykazywały klinicznych ani laboratoryjnych cech nadczynności hormonalnej. Najczęstszym wskazaniem do adrenaektomii w grupie badanej, występującym u ponad połowy z nich (52%), była wielkość przypadkowo wykrytego guza nadnerczy przekraczająca 4 cm, przy czym u co 5. (22%) z tych pacjentów zmiany okazały się złośliwe lub potencjalnie złośliwe (8%) albo hormonalnie czynne (14%). Według standardów endokrynologii opracowanych w 2002 roku przez prof. Kasperlik-Załuską, które są zgodne z zaleceniami autorów rejestru włoskiego [5], średnica przypadkowo wykrytego guza nadnerczy, wynosząca powyżej 4 cm, stanowi wskazanie do adrenaektomii. Jednak algorytm zaproponowany w 2003 roku przez amerykański Narodowy Instytut Zdrowia nieco modyfikuje podejście do kryterium wielkości przypadkowo wykrytego guza nadnerczy, zalecając usuwanie zmian większych niż 6 cm

i dopuszczając obserwowanie mniejszych, pod warunkiem braku cech złośliwości [11]. Rekomendacje te bazują na danych wskazujących, że ryzyko raka nadnerczy wśród zmian o średnicy poniżej 4 cm wynosi około 2%, natomiast przy wielkości 6 cm wzrasta do 25%. Z kolei w badaniach autopsyjnych 92% raków kory nadnerczy miało średnicę powyżej 6 cm, zaś gruczolaki stanowiły 2% guzów powyżej 4 cm i 0,03% przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy większych niż 6 cm [12]. W materiale badawczym autorów pracy kryterium wielkości powyżej 4 cm nie stanowiło jedynej cechy guzów potencjalnie złośliwych, będąc jednocześnie bezpośrednią przyczyną operacji u ponad połowy poddanych adrenaektomii. Wydaje się, że istotniejszymi cechami ryzyka złośliwości przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy są: zwiększona gęstość tkankowa, niejednorodna struktura, nierówny kształt oraz zmniejszona zawartość lipidów [13]. W badaniach autorów pracy zwiększona gęstość tkankowa ze 100-procentową swoistością wskazała na zmianę złośliwą lub potencjalnie złośliwą i — w konsekwencji — na konieczność operacji. Znaczna dynamika wzrostu raka kory nadnerczy i bardzo mała częstość jego występowania wskazuje, że rozważna obserwacja i powtarzane co 6–12 miesięcy TK nadnerczy u pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy wielkości 4–6 cm stanowi rozsądną alternatywę dla adrenaektomii [14, 15].

Drugim co do częstości wskazaniem do usunięcia nadnercza (24%) było podwyższone stężenie metanefryn w dobowej zbiorce moczu, które jednak u 33% okazało się wynikiem fałszywie dodatnim. Standardy polskie i włoskie zalecają oznaczanie metabolitów katecholamin w dobowej zbiorce moczu jako badania przesiewowe w kierunku barwiaka. Standardy amerykańskie zalecają natomiast pomiar metanefryn we krwi jako badanie o większej czułości (99%) i swoistości (89%) [16, 17].

Brak fałszywie ujemnych wyników oznaczeń metanefryn w badaniach własnych wskazuje na dużą czułość stosowanej metody oznaczeń metabolitów katecholamin w dobowej zbiorce moczu i niezadowalającą swoistość (67%), którą (po wykluczeniu wpływu leków, używek, napojów i pokarmów zwiększających odsetek rozpoznać fałszywie dodatnich) można zwiększyć poprzez zastosowanie dodatkowych testów (np. z klonidyną). Należy pamiętać, że u osób chorujących na nadciśnienie, u których stwierdzono obecność gruczolaka nadnerczy, należy określić stosunek stężenia aldosteronu do aktywności reninowej osocza, ze względu na to, że u ponad połowy pacjentów z zespołem Conna stwierdza się normokalemię [10, 18]. U co 6. pacjenta zakwalifikowanego do operacji nadnercza stwierdzono zespół Cushinga. Wprawdzie nadczynność hormonalna jest wskazaniem do adrenaektomii, jednak w przypadku niejednoznacznych wyników testów

i braku metabolicznych następstw hiperkortyzolemii rozsądna wydaje się obserwacja wraz z wykonywaniem co roku oznaczeń hormonalnych, szczególnie, że obserwowana subkliniczna hiperkortyzolemia może ulec normalizacji [19].

Wnioski

1. Przy kwalifikacji do adrenalectomii należy obok wielkości guza wziąć pod uwagę także gęstość tkankową, morfologię i dynamikę wzrostu.
2. W celu zmniejszenia odsetka fałszywie dodatnich wyników oznaczeń metanefryn należy wyeliminować wpływ leków, produktów spożywczych i używek oraz ewentualnie zastosować dodatkowe testy.
3. Decyzję odnośnie do postępowania z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy należy indywidualizować na podstawie obrazu klinicznego, wyników oznaczeń hormonalnych i cech morfologicznych.

Piśmiennictwo

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273–285.
2. Kasperlik-Zaluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J i wsp. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 29–37.
3. Gołkowski F, Buziak-Bereza M, Huszno B, Orłowska M. Incidentaloma nadnerczy jako istotny problem kliniczny współczesnej endokrynologii. *Przegl Lek* 2005; 62: 761–764.
4. Rotkegel S, Wiecek A, Nieszporek T, Ziaj J, Kokot F, Cierpka L. Charakterystyka kliniczna, biochemiczna i hormonalna 84 chorych z przypadkowo wykrytym guzem nadnerczy (incidentaloma). *Pol Arch Med Wewn* 2004; 112: 1451–1457.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G i wsp. Survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–644.
6. Liao CH, Chueh SC, Lai MK, Hsiao PJ, Chen J. Laparoscopic Adrenalectomy for Potentially Malignant Adrenal Tumors Greater Than 5 cm. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 May 23. [Epub ahead of print].
7. Odagiri E, Naruse M, Terasaki K i wsp. The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. *Endocr J* 2004; 51: 295–302.
8. Terzolo M, Pia A, Ali A i wsp. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998–1003.
9. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4533–4539.
10. Young WF. Minireview: primary aldosteronism — changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208–2213.
11. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD i wsp. Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma”). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–429.
12. Copeland PM. The incidentally discovered adrenal mass: an update. *The Endocrinologist* 1999; 9: 415–423.
13. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G i wsp. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 298–302.
14. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309–340.
15. Bulow B, Jansson S, Juhlin C i wsp. Adrenal incidentaloma — follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 419–423.
16. Lenders JW, Pacak K, Walther MM i wsp. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–1434.
17. Eisenhofer G. Editorial: biochemical diagnosis of pheochromocytoma — is it time to switch to plasma-free metanephrines? [Editorial] *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 550–552.
18. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
19. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer* 2005; 92: 1104–1109.