

E
P

ENDOKRYNOLOGIA POLSKA
POLISH JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY

OPIS PRZYPADKU

CASE REPORT



Gynecomastia as a first sign of adrenal carcinoma – case report

Izabella Czajka, Wojciech Zgliczyński, Anna Kasperlik-Załuska, Andrzej Cichocki*

Department of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education, Warsaw

* Department of Oncological Surgery, M. Skłodowska-Curie Memorial Center of Oncology, Warsaw

Abstract

We present a case of 50 year-old man with feminizing adrenal carcinoma. He was admitted to the hospital because of weakness and one year history of gynecomastia and high blood pressure. Examinations revealed a large left adrenal mass and increased levels of estradiol. Patient underwent adrenalectomy and followed by mitotan therapy as the result of histopathological examination was adrenocortical carcinoma. One year after operation patient stays free from the recurrence of the disease and his estradiol, androstendion and DHEA levels are below the detection limits.

We report this case because feminizing adrenal carcinoma is a very rare but serious disease and

gynecomastia that could be its manifestation is quite frequent symptom in men's population and thus it could easily be missed. In every case of gynecomastia related to estradiol excess feminizing tumors of testis and adrenal gland should be ruled out.

(Pol J Endocrinol 2005; 6(56): 940-944)

Key words: ginekomastia, feminizing adrenal carcinoma, estradiol

Ginekomastia pierwszym objawem raka kory nadnercza – opis przypadku

Izabella Czajka, Wojciech Zgliczyński, Anna Kasperlik-Załuska, Andrzej Cichocki*

Klinika Endokrynologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

* Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Prezentujemy przypadek 50-letniego mężczyzny z feminizującym rakiem kory nadnerczy. Pacjent z wywiadem nadciśnienia tętniczego i ginekomastii trwających od roku został przyjęty do szpitala z powodu postępującego osłabienia. W badaniach obrazowych wykazano obecność dużego guza lewego nadnercza a badania hormonalne wykazały znacznie podwyższone stężenia estradiolu w surowicy. Badanie histopatologiczne wykonane po adrenalectomii potwierdziło rozpoznanie raka kory nadnerczy. W badaniach kontrolnych po roku leczenia mitotanem nie wykazano cech nawrotu choroby i wykluczono obecność zmian przerzutowych w badaniach obrazowych. Stężenia estradiolu, androstendionu i S-DHEA utrzymują się poniżej dolnej granicy czułości metody a stężenia gonadotropin i testosteronu wróciły do normy.

Przedstawiany przypadek jest niezwykle istotny z uwagi na rzadkość występowania tej ciężkiej i źle rokującej choroby, jaką jest feminizujący rak nadnerczy. Mimo, że ginekomastia jest objawem dość częstym to powinniśmy pamiętać, aby w każdym przypadku, jeśli towarzyszy jej podwyższone stężenie estradiolu wykluczyć rozpoznanie feminizujących nowotworów takich jak: raki nadnerczy, jąder i nowotwory zarodkowe o różnej lokalizacji.

(Endokrynol Pol 2005; 6(56): 940-944)

Słowa kluczowe: ginekomastia, feminizujący rak nadnerczy, estradiol

Opis przypadku

50 letni mężczyzna (J.D.) z utrzymującą się od roku obustronną ginekomastią (Ryc. 1) i nadciśnieniem tętniczym (wartości od 150/100 do 230/120 mmHg) przyjęty w czerwcu 2004 do rejonowego oddziału chorób wewnętrznych z powodu postępującego od kilku miesięcy osłabienia ze zmniejszoną tolerancją wysiłku.



Ryc.1 Ginekomastia u 50 letniego pacjenta po przebytej operacji raka lewego nadnercza.

W dodatkowych badaniach laboratoryjnych nie wykazano istotnych odchyłeń od normy.

Stężenia elektrolitów, parametrów morfotycznych krwi, wydolności nerek i wątroby przedstawiały się prawidłowo.

W badaniu usg jamy brzusznej wykazano natomiast obecność nieprawidłowej, stosunkowo dobrze odgraniczonej masy tkankowej o wymiarach 89 x 77 mm o mieszanej hyper- i hypoechogenicznej strukturze w rzucie lewego nadnercza. Nie uwidoczniło zmian ogniskowych w wątrobie ani powiększonych węzłów chłonnych w przestrzeni okołoaortalnej, ani innych zmian patologicznych dotyczących narządów jamy brzusznej. W przeprowadzonym następnie badaniu jamy brzusznej za pomocą tomografii komputerowej (TK) potwierdzono obecność nieprawidłowej, dobrze odgraniczonej masy o wymiarach 6 x 7 x 8 cm w rzucie lewego nadnercza. Guz o niejednorodnym współczynniku osłabienia od 35 do 50 j.H. ulegał niewielkiemu i niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Nie stwierdzono cech naciekania struktur sąsiadujących ani nieprawidłowości w obrębie pozostałych narządów jamy brzusznej (ryc. 2).

W lipcu 2004 roku chory przyjęty został do Kliniki Endokrynologii CMKP celem dalszej diagnostyki i leczenia guza lewego nadnercza. Prawidłowe stężenie potasu w surowicy i zawartość w moczu dobowym pozwalały wykluczyć zespół Conna.



A.



B.

Ryc. 2 Obraz TK A. guz lewego nadnercza w projekcji osiowej. B. rekonstrukcja obrazu w projekcji czołowej.

Na podstawie prawidłowego wydalania w moczu dobowym metoksykatecholamin (291,6 µg/24h, N: 100 – 1000) wykluczono pheochromocytoma, a w oparciu o prawidłowe wydalanie 17-hydroksykortykoidów oraz prawidłowe stężenie ACTH i kortyzolu, zespół Cushinga.

Szczegółowe wyniki pozostałych badań hormonalnych zestawiono w tabeli 1. Zwraca uwagę niskie stężenie gonadotropin i testosteronu wobec istotnie podwyższonego stężenia estradiolu. Po zastosowaniu dużej dawki dexametazonu (8 mg/d) nie wykazano hamowania androstendionu, s-DHEA, 17-OH-CS i 17 KS.

Stężenia oznaczonych w surowicy: PRL, Beta – HCG i Alfa – podjednostki hormonów glikoproteinowych mieściły się w granicach normy.

W wykonanym badaniu ultrasonograficznym zawartości worka mosznowego nie stwierdzono zmian, uwidoczniło jądra o prawidłowej wielkości i strukturze, bez zmian ogniskowych.

W badaniu ultrasonograficznym piersi potwierdzono obecność ginekomastii stwierdzając utkanie gruczołowo-tłuszczowe w obu sutkach, o wymiarach: prawy – 120 x 125 x 24 mm i lewy – 110 x 115 x 24 mm. Nie uwidoczniło zmian ogniskowych torbielowatych ani litych. Węzły chłonne pachowe niezmiennione.

Tab. 1. Wyniki badań hormonalnych przed i po operacji raka nadnercza.

| Hormon | Przed operacją | | Po operacji |
|--|----------------|-----------------------|-------------|
| | Wyjściowo | Po 8 mg deksametazonu | |
| kortyzol (N: 5 – 25 mcg%) | 23,1 | 16,3 | 4,7 |
| ACTH (N: 10 – 60 pg/ml) | 36 | | 19 |
| LH (N: 0,8 – 7,6 U/l) | 0,2 | | 9,6 |
| FSH (N: 0,7 – 11,1 U/l) | <0,1 | | 3,6 |
| Testosteron (N: 2,4 – 10,0 ng/ml) | 1,0 | 0,7 | 3,7 |
| Estradiol (N: 0 – 56 pg/ml) | 155 | | <20 |
| Androstendion (N: 80 – 280 ng/dl) | 418 | 290 | 32 |
| S-DHEA (N: 925 – 5140 ng/ml) | 4623 | 4826 | <50 |
| 17-OH-progesteron (N: 0,32 – 3,3 ng/ml) | 2,1 | 1,8 | |

Tab. 2. Wyniki badań z dobowej zbiorki moczu przeprowadzonej przed leczeniem operacyjnym – test hamowania deksametazonem.

| Parametr | Podstawowe | Po deksametazonie |
|---------------------------------|------------|-------------------|
| 17-OH-CS (N: 2,2 – 7 mg/24h) | 4,2 | 7,1 |
| 17-KS (N: 4,7 – 19,5) | 54,6 | 39,1 |

Na podstawie przebiegu klinicznego, wyników badań obrazowych i hormonalnych rozpoznano feminizujący guz nadnercza lewego, prawdopodobnie o złośliwym charakterze.

W lipcu 2004 roku pacjenta skierowano do Kliniki Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie przeprowadzono, metodą klasyczną, lewostronną adrenalektomię, usuwając guz o wymiarach 10 x 11 x 6 cm, ogniskowo pokryty torebką.

W badaniu histopatologicznym wykazano utkanie raka kory nadnerczy (carcinoma corticis glandulae suprarenalis sinistrae) z rozległą martwicą (około 40%) i przekraczaniem torebki narządowej – w linii cięcia ogniskowo utkanie raka.

Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Po operacji pacjent otrzymał Mitotan w dawce 6 g oraz Hydrocortison 20 mg dziennie. W ciągu kolejnych kilku miesięcy włączono dodatkowe leki hipotensyjne (Lotensin, Ipres) z uwagi na utrzymujące się znacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego.

Po dziesięciu miesiącach po operacji, z powodu zgłaszanych dolegliwości bólowych w lewej okolicy lędźwiowej, wykonano kontrolne badanie TK jamy brzusznej. Nie stwierdzono wznowy nowotworu w łoży po usuniętym guzie, ani powiększonych węzłów chłonnych, czy zmian przerzutowych

w wątrobie. Wykazano natomiast obniżone stężenie E2 oraz normalizację stężeń gonadotropin i testosteronu.

Ginekomastia uległa zmniejszeniu, jednak w kontrolnym badaniu ultrasonograficznym sutków wykazano niewielką obecność utkania tłuszczowo-gruczołowego z cechami włóknienia.

Utrzymywało się nadciśnienie tętnicze, co może wskazywać na pierwotny charakter nadciśnienia i przypadkowe współistnienie z rakiem nadnercza.

Omówienie

Ginekomastia, czyli palpacyjnie wyczuwalny łagodny rozrost tkanki gruczołowej sutka u mężczyzny może być objawem wielu schorzeń zarówno łagodnych, jak i złośliwych, które prowadzą w różnych mechanizmach do zachwiania równowagi pomiędzy estrogenami i androgenami [1].

Nadmiar estrogenów może wynikać z ich zwiększonej produkcji w tkankach gruczołowych lub zwiększonej obwodowej aromatyzacji, wyparcia z połączeń z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) lub pochodzić może z zewnątrz np. leki, kosmetyki. Względny nadmiar estrogenów wiąże się z obniżeniem syntezy androgenów lub zmniejszeniem ich działania np. wskutek oporności tkanek na androgeny w przypadkach mutacji receptora androgenowego. Zmniejszona synteza testosteronu, czyli hipogonadyzm może wynikać z niedomogi jąder: nabytej np. po urazach, zapaleniach, operacjach lub zaburzeniach wrodzonych takich jak zespół Klinefeltera lub anorchizm. Przebiega on wówczas jako hipogonadyzm hipergonadotropowy. Natomiast do hipogonadyzmu hipogonadotropowego prowadzą pierwotne uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego np. guzy nowotworowe i nacieki zapalne tej okolicy.

Również przyczyną hipogonadyzmu hipogonadotropowego może być zespół Kallmana, urazy ośrodkowego układu nerwowego, stres, niedożywienie i hiperprolaktynemia.

Nadmiar estrogenów wywołuje u mężczyzn feminizację, która najczęściej objawia się ginekomastią, ale także gynoidalnym rozkładem tkanki tłuszczowej. Feminizacja może być objawem zmian nowotworowych. Należy je wykluczyć, w pierwszej kolejności, szczególnie w przypadkach pojawienia się ginekomastii u mężczyzny po okresie pokwitania. Pamiętać należy, że w okresie starzenia ginekomastia występuje dość powszechnie. Zwykle wynika z postępującego z wiekiem obniżenia się poziomu testosteronu (andropauzy). Nie wyklucza to innych przyczyn w tym nowotworowych, które również występują częściej w starszym wieku.

Nowotwory, które mogą prowadzić do feminizacji to przede wszystkim raki jąder z komórek Leydiga i Sertoliego wydzielające estrogeny oraz raki zarodkowe i kosmówczaki wydzielające gonadotropinę kosmówkową (hCG), wtórnie pobudzającą syntezę estrogenów. Raki zarodkowe o innej lokalizacji niż jądra wydzielające hCG również mogą objawiać się ginekomastią.

Współistnienie ginekomastii i nadciśnienia tętniczego skłania do wykluczenia takich chorób jak nadczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, wrodzony przerost nadnerczy, guzy nadnerczy oraz zażywanie steroidów anabolicznych, amfetaminy czy cyklosporyny powinny być wykluczone w pierwszej kolejności. Jeśli nie udaje się ustalić przyczyny wtórnego nadciśnienia należy wziąć pod uwagę współistnienie ginekomastii z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Do rozważenia jest również polekowa etiologia ginekomastii i powiększenie się gruczołów piersiowych w trakcie leczenia nadciśnienia takimi lekami hipotensyjnymi jak spironolakton, antagoniści wapnia i inhibitory konwertazy angiotensyny [2].

W omawianym przypadku przyczyną zgłoszenia się do lekarza były niecharakterystyczne objawy ogólne z postępującym osłabieniem, nadmierną męczliwością i nadciśnieniem tętniczym, a nie utrzymująca się od roku ginekomastia. Wykryty w badaniach obrazowych (usg, TK) duży guz lewego nadnercza okazał się czynnym hormonalnie nowotworem wydzielającym znaczne ilości estradiolu prowadzącego do feminizacji. Duże rozmiary guza z reguły nasuwają podejrzenie raka nadnercza. Wiadomo, że jeżeli średnica guza nadnercza przekracza 6 cm to w 25% jest to rak, a gdy średnica nowotworu jest mniejsza niż 4 cm to prawdopodobieństwo raka wynosi jedynie 2% [4]. Guzy produkujące hormony płciowe nasuwają podejrzenie o proces złośliwy. Wobec tego w omawianym przypadku stwierdzenie ośmiocentymetrowego guza i wykazanie jego czynności hormonalnej stanowiły wskazanie do leczenia

operacyjnego. Potwierdzeniem czynności hormonalnej guza była normalizacja stężenia estradiolu i powrót do normy obniżonych stężeń gonadotropin i testosteronu po doszczętnej operacji.

Wynik badania histopatologicznego w pełni potwierdził wstępne rozpoznanie raka kory nadnerczy.

Nowotwory nadnerczy w większości wywodzą się z kory i częściej mają charakter łagodny niż złośliwy. Czynne hormonalnie guzy łagodne lub złośliwe mogą wydzielać kortyzol, androgeny, estrogeny lub katecholaminy szczególnie, jeśli wywodzą się z rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny).

Raki kory nadnerczy są rzadkimi nowotworami złośliwymi. Częstość ich występowania wynosi około 2/milion, dwukrotnie częściej u kobiet, z dwoma szczytami zachorowalności w pierwszej i piątej dekadzie życia. Nowotwory te cechują się znaczną inwazją miejscową i skłonnością do przerzutów odległych i w związku z tym - złym rokowaniem. Według różnych źródeł częstość występowania czynnych hormonalnie raków nadnerczy waha się od 26 do 94% [4, 5]. Wysoko zróżnicowane raki kory nadnerczy wydzielają głównie kortyzol oraz androgeny wywołując androgenizację u kobiet. Wydzielane przez guz wirylizujący androgeny: androstendion i S-DHEA uważa się za markery raka nadnerczy. Wirylizujące raki nadnerczy są szczególnie częste u dzieci. Niezwykle rzadko raki nadnerczy wydzielają estrogeny, których działanie feminizujące u mężczyzn może manifestować się ginekomastią. Dotychczas w literaturze medycznej opisano jedynie 25 przypadków feminizujących guzów nadnerczy [9, 10, 11].

Rzadkością również są raki produkujące mineralokortykoidy prowadzące do nadciśnienia tętniczego i czasami do zaburzeń elektrolitowych pod postacią hipokaliemii i hipernatremii. Raki nadnerczy bywają również klinicznie nieczynne hormonalnie, jeśli wydzielają nieczynne biologiczne produkty steroidogenezy.

W związku z dużą różnorodnością wydzielniczą raków nadnerczy różne mogą być objawy kliniczne – swoiste związane z czynnością hormonalną lub nieswoiste wynikające z rozwoju choroby nowotworowej, takie jak chudnięcie, bóle brzucha, gorączka, objawy wynikające z pojawienia się przerzutów w płucach, kościach czy wątrobie.

Mężczyźni, u których ginekomastia pojawiła się po okresie pokwitania powinni być poddani diagnostyce hormonalnej celem wykluczenia rzadkich, lecz poważnych przyczyn ginekomastii, jakimi mogą być choroby nowotworowe takie jak feminizujące guzy jąder i nadnerczy. W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia estradiolu konieczna jest dalsza diagnostyka obrazowa jąder (USG) i nadnerczy (TK, MR) oraz ocena pozosta-

łych hormonów nadnerczowych: androstendionu, S-DHEA, testosteronu, kortyzolu i wydalanie 17-OH-CS i 17-KS w moczu w warunkach podstawowych i w teście hamowania deksametazonem. W razie współistnienia nadciśnienia tętniczego dodatkowo należy rozważyć wykonanie badania metoksykatecholamin w moczu, aldosteronu i ARO. Typowymi cechami raka nadnercza w badaniach TK i MR jest rozmiar guza zwykle przekraczający 4 cm, nieregularny kształt, nieostre odgraniczenie od otoczenia, niehomogenna struktura, wysoka densyjność >10 j.H. (jednostek Hounsfielda) w I fazie i >40 j.H. w 30. min II fazy oraz mała zawartość albo brak lipidów [3, 8].

Jeśli wyniki powyższych badań są prawidłowe poza utrzymującym się podwyższonym stężeniem estradiolu, to należy brać pod uwagę zwiększoną aromatyzację obwodową androgenów, którą możemy obserwować w otyłości, chorobach wątroby, nadczynności tarczycy, przy nadmiarze androgenów oraz w bardzo rzadko występujących zaburzeniach genetycznych.

W przypadku rozpoznania raka nadnerczy metodą leczenia z wyboru jest adrenalectomia dla tych wszystkich pacjentów, u których usunięcie co najmniej 50% guza nie stwarza zagrożenia życia. Leczeniem uzupełniającym po operacji jest podanie mitotanu, w dawce od 4 do 10 g na dobę uzależnionej od zaawansowania procesu nowotworowego. Leczenie prowadzi się przez 3-5 lat w postaci lokalnej raka a bezterminowo w postaci regionalnej i przerzutowej. Powinno być ono uzupełnione substytucją hormonów nadnerczowych [3, 12].

Rokowanie: średnie przeżycie wynosi 18 miesięcy a 5-letnie przeżycie notuje się w mniej niż 20% przypadków [3]. Jest to ściśle zależne od zaawansowania choroby w chwili diagnozy. Zastosowanie agresywnego leczenia operacyjnego również w przypadkach miejscowej wznowy oraz przewlekłego leczenia mitotanem i okresowej chemioterapii może poprawić rokowanie.

Przedstawiany przypadek jest niezwykle istotny z uwagi na rzadkość występowania tej ciężkiej i źle rokującej choroby, jaką jest feminizujący rak nadnerczy. Mimo, że ginekomastia jest objawem dość częstym to powinniśmy pamiętać, aby w każdym przypadku, jeśli towarzyszy jej podwyższone stężenie estradiolu wykluczyć rozpoznanie feminizujących nowotworów, takich jak raki nadnerczy, jąder i nowotwory zarodkowe o różnej lokalizacji.

Piśmiennictwo

1. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328:490-495.
2. Prisant LM, Chin E. Gynecomastia and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(4): 245-8.

3. Kasperlik-Zaluska A. Rozdział „Choroby kory nadnerczy” w Podręczniku pod redakcją A. Szczeklika Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
4. Mansmann G et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004; 25(2): 309-340.
5. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, and Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr. Rev.*, Aug 1995; 16: 460-484.
6. Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A, Paccotti P, and Angeli A. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Dec 1994; 79: 1532-1539.
7. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J Surg Oncol.* 2005 Mar 1;89(3): 186-92.
8. Khaled M. Elsayes, Govind Mukundan, Vamsidhar R. Narra, James S. Lewis, Ali Shirkhoda, Aamer Farooki, and Jeffrey J. Brown. Adrenal Masses: MR Imaging Features with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2004;24: S73-S86.
9. Zayed A, Stock JL, Liepman MK, Wollin M, Longcope C. Feminization as a result of both peripheral conversion of androgens and direct estrogen production from an adrenocortical carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 1994 Apr;17(4): 275-8.
10. Lanigan D, Choa RG, Evans J A feminizing adrenocortical carcinoma presenting with gynaecomastia. *Postgrad Med J.* 1993 Jun;69(812): 481-3.
11. Watanabe T et al. Estrogen secreting adrenal adenocarcinoma in an 18-month-old boy: aromatase activity, protein expression, mRNA and utilization of gonadal type promoter. *Endocr J.* 2000 Dec;47(6): 723-30.
12. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment.: *Curr Opin Investig Drugs.* 2005 Apr;6(4): 386-94.