

PARTICULARITĂȚI ÎN EVOLUȚIA MASELOR ADRENALE

Particularities in evolution of adrenal masses

**Dr. Rodica Petriș¹, Șef lucr. Dr. Diana Păun¹, Conf. Dr. Cătălina Poiană¹,
Dr. Mara Carșote¹, Prof. Dr. Constantin Dumitrache¹, Dr. Sorin Păun²**

¹*Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București*

²*Spitalul de Urgență Floreasca, București*

REZUMAT

Odată cu dezvoltarea procedurilor imagistice (CT, RMN) masele adrenale descoperite incidental au devenit o problemă clinică serioasă. În majoritatea cazurilor aceste leziuni sunt adenoame non-funcționale benigne. Mai puțin numeroase sunt tumorile funcționale (feocromocitoame, tumori producătoare de cortizol, aldosteron, steroizi sexuali) care pot determina modificări ale profilului lipidic și glicemic în organism. În acest context dimensiunile tumorale, secreția hormonală sunt importante, ele stabilind inclusiv necesitatea intervenției chirurgicale.

Cuvinte cheie: masă adrenală, dimensiune tumorală, sindrom metabolic

ABSTRACT

With the advent of high resolution imaging procedures (CT, MRI), incidentally discovered adrenal masses have become a common clinical problem. In the majority of cases these lesions are nonfunctioning benign adenomas. Less numerous are functioning tumors (pheochromocytomas or those secreting cortizol, aldosterone or sex steroids) which can modify the lipidic and glycemic profile in organism. In this context tumor size, hormonal secretion are important including in establishing the necessity of surgery.

Key words: adrenal mass, tumor size, metabolic syndrome

INTRODUCERE

Autopsiile efectuate au definit prevalența adenomului adrenal mai mare de 1 cm ca fiind între 1,5-7%. O masă adrenală va fi descoperită la până la 4% dintre pacienții care au efectuat o procedură imagistică pentru o patologie non-adrenală. (1) Incidentalomaele sunt neobișnuite la pacienții care au mai puțin de 30 ani, dar cresc ca frecvență odată cu înaintarea în vârstă. În mai mult de 85% dintre cazuri aceste leziuni sunt adenoame non-funcționale benigne. Ocazional ele pot fi mielolipoame, hamartroame, infiltrații granulomatoase ale glandei adrenale, determinând un aspect specific CT sau RMN. Restul sunt reprezentate de tumori funcționale (feocromocitoame, tumori producătoare de cortizol, aldosteron, steroizi sexuali) sau carcinoame adrenale. Majoritatea incidentalomelor sunt staționare

ca dimensiune. 5-25% cresc cu cel puțin 1 cm și 3-4% scad ca dimensiuni. Mai puțin de 20% dezvoltă secreție hormonală, de obicei în primii 3 ani. Este cunoscut faptul ca anumite „incidentalomaele” dezvoltă secreție hormonală anormală fără manifestări clinice ale excesului hormonal. Exemplul cel mai potrivit este cel al Sindromului Cushing preclinic, care poate să apară în până la 20% dintre toate cazurile. Aceasta poate să explice de ce „incidentalomul” este mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat și obezitate. (2)

Posibilitatea malignității trebuie considerată în fiecare caz. La pacienții cu o malignitate extra-adrenală primară, incidența tumorilor maligne este evident mai mare (până la 20% dintre pacienții cu cancer pulmonar au metastaze adrenale care sunt vizibile la examenul CT). În cazul pacienților fără antecedente de malignitate, carcinomul adrenal este

Adresa de corespondență:

Dr. Rodica Petriș, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bd. Aviatorilor Nr. 34-36, București

rar. (1) În incidentaloamele adevărate dimensiunea pare a fi predictivă pentru malignitate: o leziune cu dimensiune mai mică de 5 cm este puțin probabil să fie malignă. Astfel, majoritatea leziunilor non-funcționale cu dimensiuni mai mici de 5 cm pot fi tratate conservator și urmărite imagistic la 1 an. Chiar și incidentaloamele cu dimensiuni mai mari de 5 cm sunt mai probabil să fie benigne decât maligne, dar din cauza creșterii riscului de malignitate majoritatea centrelor recomandă îndepărtarea chirurgicală a leziunilor cu dimensiuni mai mari de 5 cm. Aspectul RMN sau scintigrafia pot ajuta în diferențierea leziunilor benigne de cele maligne. Biopsia ghidată CT este folositoare în diferențierea țesutului adrenal de cel non-adrenal în cazul suspiciunii unor metastaze, dar nu poate diferenția adenomul benign de carcinomul suprarenal. Carcinomul adrenal primar este rar, cu o incidență de 1/milion/an. Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații (2,5:1). Vârsta medie la diagnostic este de 40-50 ani, iar bărbații sunt de obicei diagnosticați mai târziu. 80% dintre tumori sunt funcționale și secretă doar cortizol, cortizol și androgeni sau doar androgeni. Chirurgia oferă singura șansă de vindecare în cazul pacienților cu boală locală, dar în 75% dintre cazuri boala este metastazată la momentul diagnosticului. (3-4; 14)

OBIECTIVE

Descrierea Sindromului metabolic asociat masei adrenale înainte și după suprarenalectomie, corelarea secreției hormonale cu dimensiunea tumorală. Am evaluat, de asemenea, evoluția naturală a incidentalomului adrenal.

MATERIAL ȘI METODE

Lotul de studiu cuprinde 40 de pacienți, bărbați și femei, care s-au prezentat în Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon” București pentru

evaluarea endocrinologică a unei formațiuni adrenale descoperite cu ocazia efectuării unui CT sau RMN abdominal sau pentru evaluarea endocrinologică a surplusului de greutate, hirsutismului sau HTA necontrolată terapeutic. Se efectuează testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight, se dozează metanefrine plasmatice și urinare pentru toți pacienții cu incidentaloame adrenale. Pentru pacienții hipertensivi: efectuarea ionogramei serice și stabilirea raportului aldosteron plasmatic/activitate reninică plasmatică.

REZULTATE

Au fost 26 pacienți, bărbați și femei diagnosticați cu **incidentalom adrenal**: 23 (88,4%) femei și 3 (11,53%) bărbați. Vârsta medie a femeilor a fost 48,07±12,08 ani, iar a bărbaților 49,5±9,19 ani. BMI mediu în cazul femeilor a fost 28,97±8,43 kg/m² iar în cazul bărbaților 27,53±4,3 kg/m². 19% (73%) dintre tumori au fost unilaterale: 11 (57,89%) tumori suprarenale stângi și 8 (42,1%) tumori suprarenale drepte. 6 (23%) tumori au fost bilaterale. Dimensiunea medie a tumorilor adrenale stangi a fost 2,68/1,84 cm +/- 1,85/1,48, iar a tumorilor adrenale drepte 2,61/2,1 cm +/- 1,24/1,47 cm. O tumoră a avut 9,3/8,5 cm și a fost exclusă. Dimensiunea medie a incidentalomelor bilaterale a fost 1,25/1,1 cm +/- 0,42/1,1 cm pentru tumorile adrenale stangi și 2/3,5 cm +/- 1,6/1,5 cm pentru tumorile adrenale drepte.

TABELUL 2. Dimensiunea medie tumorală

	Incidentalom unilat. stg	Incidentalom unilat. drept	Incidentalom bilat. stg	Incidentalom bilat. drept
Dimensiune medie (cm)	2,68/1,84 +/- 1,85/1,48	2,61/2,1 +/- 1,24/1,47	1,25/1,1 +/- 0,42/1,1	2/3,5 +/- 1,6/1,5

TABELUL 1. Imagini fenotipice tipice în masa adrenală

Tipul tumorii	Dimensiune (cm)	Formă	Textură	Lateralitate	CT	Necroza, hemoragie, calcificări
Adenom cortical	<= 1	Rotundă sau ovală. Margini regulate	Omogenă	Unilaterale de obicei	< 10 HU precontrast > 50% contrast washout la 10 min	Rare
Carcinom	> 4	Neregulată. Margini neclare	Neomogenă	Unilaterale de obicei	> 10 HU precontrast < 50% contrast washout la 10 min	Comune
Feocromocitom	> 3	Rotundă sau ovală. Margini regulate	Neomogenă cu arii de degenerare chistică	De obicei solitar și unilaterali	> 10 HU precontrast < 50% contrast washout la 10 min	Comune
Metastaze	Variabilă	Ovală, neregulată. Margini neclare	Neomogenă	Bilaterale de obicei	> 10 HU precontrast < 50% contrast washout la 10 min	Comune

TABELUL 3. Distribuția tumorilor în funcție de dimensiunea tumorală

Dimensiune tumorală	Număr de cazuri
< 2 cm	3
2-4 cm	17
> 4 cm	6

Pacienții au avut valori normale ale cortizolului plasmatic și urinar, valori normale ale metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatic și urinare. Doar 5 pacienți (19,23%) au avut valori crescute ale cortizolului plasmatic și urinar, dar s-au supresat după 1 mg Dexametazonă overnight. Pacienții cu valori crescute ale Cortizolului plasmatic și urinar au avut o dimensiune medie tumorală de 2,54/1,34 cm +/-1,64/1,33 cm.

14 (53,84%) pacienți au avut HTA, 12 (46,15%) pacienți au avut dislipidemie și 7 (26,92%) pacienți au avut DZ tip 2. S-a practicat suprarenalectomie în cazul a 5 (19,23%) pacienți după evaluare endocrinologică. În toate aceste cazuri indicația chirurgicală a fost stabilită ca urmare a dimensiunilor tumorale mari. HTA, dislipidemia, DZ tip 2 s-au menținut postoperator în cazul tuturor acestor pacienți.

16 pacienți au fost urmăriți la 1 an: 8 (50%) au prezentat creștere tumorală și 8 (50%) au fost staționari ca dimensiune tumorală. Creșterea tumorală a fost 0,65+/-0,12 cm în cazul tumorilor cu dimensiuni < 2 cm și 0,59+/-0,27 cm în cazul tumorilor cu dimensiuni 2-4 cm. Nici una dintre tumorile urmărite la 1 an nu a dezvoltat secreție hormonală autonomă.

Lotul de studiu cuprinde, de asemenea, 6 pacienți diagnosticați cu **feocromocitom**. Vârsta medie a bărbaților a fost 31+/-18 ani, iar vârsta medie a femeilor a fost 49,6+/-20,74 ani. Toate feocromocitoamele au fost unilaterale: 4 feocromocitoame drepte și 2 feocromocitoame stângi. Dimensiunea medie a tumorilor a fost 4/4,3+/-2,31 cm, cu o dimensiune medie tumorală de 4,16/5,25 cm +/-3,1/0,07 cm în cazul femeilor și 3,86/3,35 cm +/- 2,01/2,89 cm în cazul bărbaților.

TABELUL 4. Distribuția cazurilor în funcție de dimensiunea tumorală

Dimensiunea tumorii	Număr de cazuri
< 2 cm	2
2-5 cm	0
> 5 cm	4

TABELUL 5. Valoarea medie a MN și NMN plasmatic și urinare în funcție de dimensiunea tumorală

	MN plasmatic	NMN plasmatic	MN urinare	NMN urinare
Feocromocitom < 2 cm	111+/-12 pg/mL (N: 10-90)	243+/-19 pg/mL (N: 15-180)	721+/-23 mmg/24h (N: 100-600)	545+/-14 mmg/24h (N: 50-350)
Feocromocitom > 5 cm	109+/-17 pg/mL (N: 10-90)	251+/-21 pg/mL (N: 15-180)	788+/-31 mmg/24h (N: 100-600)	601+/-29 mmg/24h (N: 50-350)

2 dintre cei 4 pacienți cu feocromocitom > 5 cm au avut valori ale NMN urinare > 1.000 mmg/24 h și ceilalți 2 au avut NMN urinare < 500 mmg/24h.

Un singur pacient a fost obez (BMI: 34,1 kg/m²). Restul pacienților au fost normoponderali (BMI mediu: 22,52+/-7,7 Kg/m²).

Toți pacienții au prezentat extrasistole, pusee HTA. 2 pacienți au avut DZ tip 2, 2 au avut valori crescute ale glicemiei bazale, 4 au fost dislipidemici (valoarea medie a colesterolului a fost 223+/-21,41 mg/dl; valoarea medie a trigliceridelor a fost: 162,4+/-63,5 mg/dl). În cazul tuturor pacienților s-a efectuat suprarenalectomie.

După chirurgie, dislipidemia s-a menținut la 3 din cei 4 pacienți (valoarea medie a colesterolului 251+/- 28,499 mg/dl), DZ tip 2 s-a menținut la cei 2 pacienți, dar necesarul de antidiabetice orale a fost mai mic. În cazul celor 2 pacienți care au avut valori crescute ale glicemiei bazale, glicemia s-a normalizat postoperator. Un singur pacient a menținut HTA dar fără a mai face pusee.

Lotul de studiu cuprinde 5 pacienți cu **Sd Cushing adrenal**. Toate au fost femei cu o vârstă medie de 38+/-8,2 ani. Toate pacientele au prezentat creștere ponderală cu redistribuția țesutului adipos (BMI mediu: 29,3+/-3,6 kg/m²). Două paciente (40%) au prezentat hirsutism și una (20%) miopatie proximală.

3 din cele 5 tumori adrenale au fost unilaterale (2 tumori adrenale stângi și o tumoră adrenală dreaptă) și 2 au fost bilaterale. Dimensiunea medie a tumorilor unilaterale a fost 2,7/3,2 cm +/- 0,8/1 cm, iar dimensiunea medie a tumorilor bilaterale a fost: 2,65/2,02 cm +/- 2,05/1,66 cm pentru tumorile adrenale stângi și 2,95/2,1 cm +/-0,35/0,42 cm pentru tumorile adrenale drepte. O tumoră 16/10 cm a fost exclusă.

4 pacienți (80%) au avut HTA, 3 (60%) DZ tip 2 și 4 (80%) au avut dislipidemie (valoarea medie a colesterolului: 272,25+/- 75 mg/dl; valoarea medie a trigliceridelor: 262,25+/-64,4 mg/dl).

În cazul tuturor pacienților s-a efectuat suprarenalectomie unilaterală. După suprarenalectomie 2 pacienți (50%) au menținut HTA, 2 pacienți (50%) au menținut dislipidemia (valoarea medie a colesterolului: 252,31+/- 25 mg/dl; valoarea medie a trigliceridelor: 232,25+/-52,3 mg/dl). 2 pacienți

TABELUL 6. Valorile medii hormonale pentru pacienții cu Cushing adrenal

Cortizol bază (N: 8-24 µg/dl)	Cortizol 2*2 µg/dl	Cortizol 2*8 µg/dl	CLU bază (N: 39-348 µg/24h)	CLU 2*2 mg	ACTH pg/ml
29,17+/-6,64	24,22+/-2,72	28,29+/-3,63	414+/-127,3	416+/-36	4,1+/-1,3

(66,6%) au menținut DZ tip 2. Unul din cei 2 pacienți cu tumori adrenale bilaterale a menținut valori crescute ale cortizolului plasmatic și urinar după suprarenalectomia unilaterală. În cazul acestui pacient s-a efectuat și suprarenalectomia contralaterală. Unul din cei 5 pacienți pentru care s-a efectuat suprarenalectomie a dezvoltat insuficiență adrenală tranzitorie postoperator și un pacient tromboembolism pulmonar postoperator. La 6 luni postoperator hirsutismul a regresat în cazul tuturor pacienților și valoarea medie a BMI a fost 26,2+/- 4,1 kg/m².

Lotul de studiu cuprinde 2 pacienți (femei) diagnosticați cu **Sd Cushing subclinic**. Ei s-au prezentat pentru evaluarea endocrinologică a unei mase adrenale descoperite cu ocazia efectuării unui CT abdominal. Vârsta medie a pacientelor a fost 68,5+/- 9,19 ani, iar dimensiunea medie tumorală a fost 3,3/2,2 cm +/- 0,28/0 cm. Toți pacienții au prezentat creștere ponderală (BMI mediu: 29+/-4,4 kg/m²), dislipidemie (valoarea medie a colesterolului: 261,5+/-17,69 mg/dl, valoarea medie a trigliceridelor: 164,5+/-75,66 mg/dl, HTA dar fără hirsutism, redistribuția țesutului adipos sau diabet zaharat. Valoarea colesterolului plasmatic și urinar a fost la limita superioară a normalului, dar nu s-a suprasat suficient după Dexametazonă. În cazul celor 2 pacienți s-a practicat suprarenalectomie. Nici un pacient nu a dezvoltat insuficiență adrenală postsuprarenalectomie. La 6 luni postoperator valoarea medie BMI a fost 27+/-3,2 kg/m², valoarea medie a colesterolului 187,2+/- 12,3 mg/dl, valoarea medie a trigliceridelor 147,7+/- 22,1 mg/dl. Cele două paciente au menținut HTA, dar aceasta a fost mai bine controlată terapeutic.

DISCUȚII

Majoritatea incidentalomelor adrenale este staționară ca dimensiune. 5-25% cresc cu cel puțin 1 cm și 3-4% scad în dimensiuni. Mai puțin de 20% dezvoltă secreție hormonală, de obicei în primii 3 ani. În lotul nostru de studiu 50% dintre pacienții care au fost urmăriți au prezentat creștere tumorală (sub 1 cm indiferent de dimensiunea tumorală) și 50% au fost staționari ca dimensiune. Nici unul nu a dezvoltat secreție hormonală sau scădere a dimensiunilor tumorale. Incidentalomatele adrenale de obicei nu asociază HTA, DZ tip 2, dislipidemie, dar

în lotul nostru de studiu ele au fost prezente la anumiți pacienți fără a avea însă vreă legătură cu masa adrenală de vreme ce secreția hormonală a fost normală, iar ele s-au menținut și postsuprarenalectomie.

Este important să suspectăm, confirmăm, localizăm și să operăm feocromocitoamele pentru că: 1) HTA asociată este curabilă prin rezecția feocromocitoamelor; 2) un risc de paroxism letal există; 3) cel puțin 10% sunt maligne; 4) 10-20% sunt familiale și detecția acestei tumori la un individ poate determina diagnosticul precoce la rudele lui. În lotul nostru de studiu nici un feocromocitom nu a fost malign și după un an de supraveghere nu s-a înregistrat recidivă locală sau la distanță. (5-10)

Adenoamele adrenale autonome hipersecretă de obicei doar cortizol. Prezența excesului de androgeni sau mineralocorticoizi sugerează carcinom adrenocortical. În grupul nostru de studiu valorile hormonilor androgeni, Na, K au fost în limite normale deși datele din literatură arată că valorile Na, K sunt modificate în până la 30% în cazul adenoamelor care secretă cortizol datorită activității mineralocorticoide a cortizolului. HTA, Diabetul zaharat tip 2, Dislipidemia de obicei regresează post suprarenalectomie. În lotul nostru de studiu ele s-au menținut postoperator la anumiți pacienți sugerând că sunt implicate și alte cauze. (11-13)

În Sd Cushing preclinic pacienții nu au caracteristicile clinice ale pacienților cu Sd Cushing dar ei nu supresează suficient cortizolul după 1 mg Dexametazonă overnight. Ei sunt de obicei pacienți obezi cu HTA, diabet zaharat, dislipidemie. În lotul nostru de studiu nici unul dintre pacienții cu Sd Cushing preclinic nu a avut diabet zaharat. Toți au avut însă HTA și dislipidemie. Dislipidemia s-a corectat postoperator dar nu și HTA, vârsta pacienților putând influența acest lucru.

CONCLUZII

Incidentalomate

– Majoritatea incidentalomelor au fost reprezentate de tumori adrenale stângi ($p = 0,12$).

– Dimensiunile tumorale au fost aproape egale pentru incidentalomatele adrenale drepte și stângi. ($p = 0,012$)

– Majoritatea tumorilor a avut între 2-4 cm.

– În lotul nostru de studiu, 50% dintre pacienții care au fost urmăriți au avut creștere tumorală și 50% au avut dimensiuni tumorale staționare.

– Toți pacienții au menținut HTA, dislipidemie, DZ tip 2 postsuprarenalectomie.

– Nu s-a înregistrat o creștere tumorală mai mare în cazul pacienților cu dimensiuni tumorale mai mari ($p = 0,015$).

– Nici unul dintre pacienții care au fost urmăriți nu a prezentat secreție hormonală autonomă la 1 an.

Feocromocitoame

– În lotul nostru de studiu DZ tip 2 și dislipidemia nu s-au corelat cu feocromocitomul ($p = 0,012$).

– Toți pacienții care au avut glicemie bazală crescută au normalizat glicemia postoperator.

– HTA s-a menținut postoperator doar la 1 pacient.

– Majoritatea pacienților a avut greutate normală.
– După 1 an de supraveghere nu s-a înregistrat recidivă tumorală locală sau la distanță.

– Dimensiunea tumorală nu s-a corelat cu secreția hormonală ($p = 0,023$).

Sd Cushing adrenal

– În lotul nostru de studiu toți pacienții au scăzut în greutate și hirsutismul a regresat postoperator dar HTA, DZ tip 2, dislipidemia s-au menținut la anumiți pacienți sugerând că ele au fost produse nu numai în cadrul Sd Cushing adrenal.

Sd Cushing subclinic

– Pacienții cu Sd Cushing subclinic au slăbit postoperator și au normalizat valorile colesterolului și trigliceridelor dar au rămas hipertensivi, vârsta pacienților putând influența acest lucru.

ACKNOWLEDGEMENT

This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/107/1.5/S/82839''

BIBLIOGRAFIE

1. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., et al. – Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16:460-484.
2. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G., et al. – Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:423-439.
3. Glicquel C., Le Bouc Y., Luton J.P., et al. – Pathogenesis and treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1998; 5:189-196.
4. Matzuk M., Finegold M., Mather J., et al. – Development of cancer cachexia-like syndrome and adrenal tumours in inhibin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:8817-8821.
5. Young W.F. Jr, Pheocromocytoma:1926-1933 – Trends endocrinol Metab 1993;4:122-127.
6. Munakata M., Aihara A., Imai Y., et al. – Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheocromocytoma: their relations to orthostatic hypotension. *Am J Hypertens* 1999; 12:572-580.
7. Dubois L.A., Gray D.K. – Dopamine secreting pheocromocytomas: in search of a syndrome. *World J Surg* 2005; 29: 909-913.
8. Elder E.E., Elder G., Larsson C. – Pheocromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2004; 89:193-201.
9. Gimm O., Koch C.A., Januszewicz A. et al. – The genetic basis of pheocromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31:45-60.
10. Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R., et al. – Germ-line mutations in nonsyndromic pheocromocytomas. *N Engl J Med* 2002; 346:1459-1466.
11. Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I., et al. – Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147:1289-1293.
12. Andreson G.H. Jr, Blakeman N., Streeten D.H. – The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4229 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12:609-615.
13. Pawlu C., Bausch B., Reisch N., et al. – Genetic testing for pheocromocytoma associated syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66:168-175.
14. Allolio B., Hahner S., Weismann D., et al. – Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:273-287.