

Incidentalomy nadledvin

M. Kršek

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Incidentalomy nadledvin jsou nazývány onemocněním moderních technologií díky zvyšující se dostupnosti a kvalitě zobrazovacích metod, jejichž důsledkem je zvyšující se incidence náhodného nálezu tumorů v oblasti nadledvin. Incidentalomy nadledvin nacházíme přibližně v 0,35–4,36 % CT vyšetření břicha indikovaných z jiné indikace, než je podezření na onemocnění nadledvin. V autoptických studiích jsou však incidentalomy nadledvin nacházeny častěji, v některých i ve více než 20 %. Důležitou součástí vyšetření je vyšetření endokrinologické, které odhaluje případnou autonomní nadprodukcí hormonů. Přibližně u více než 10 % incidentalomů nacházíme autonomní nadprodukcí kortizolu, 5–10 % tvoří feochromocytomy, 5–7 % představují aldosteron produkující tumory. Většina tumorů nadledvin je afunkčních, převážně adenomů. Jsou diskutovány racionální postupy a doporučení pro screening hormonální aktivity incidentalomů nadledvin. Důležitým problémem je rozlišení mezi maligními a benigními afekcemi respektive mezi adenomy a non-adenomy. Přesnost CT, MRI vyšetření a aspirační biopsie tenkou jehlou při rozlišení mezi adenomy a non-adenomy je srovnatelná a nepřesahuje 90 %. Charakteristiky jednotlivých tumorů nadledvin budou diskutovány. Ze závislosti mezi velikostí tumoru a pravděpodobností malignity jsou odvozena současná doporučení, afunkční tumory menší než 4 cm jsou indikovány k dalšímu sledování, tumory větší než 6 cm jsou indikovány k adrenalectomii a u tumorů velkých 4–6 cm postupujeme individuálně.

Klíčová slova: nadledviny – tumor – incidentalom – diagnóza – léčba

Adrenal incidentalomas

Summary: Adrenal incidentalomas are called as a disease of modern technology because increased availability and accuracy of imaging techniques lead to increased incidence of incidentally discovered adrenal masses. Adrenal incidentalomas are found in about 0.35–4.36 % of abdominal CT scans performed for purpose other than suspicion of adrenal diseases. However, in autoptic studies the percentage of incidentally discovered adrenal tumours is much higher, in some of them being even more than 20 %. Important component of differential diagnosis is endocrinological examination aimed to reveal potential autonomous hormonal overproduction. Approximately more than 10 % of adrenal incidentalomas is characterized by autonomous cortisol production, 5–10 % is pheochromocytomas and 5–7 % is aldosterone producing adenomas. Vast majority of adrenal incidentalomas are non-functioning tumours, mainly adenomas. Rational ways and recommendations for screening of hormonal activity of adrenal incidentalomas is discussed. Very important issue is to distinguish between benign and malignant lesions and between adenomas and non-adenomas. The accuracy of CT, MR, and fine needle aspiration cytology in distinguishing between adenomas from non-adenomas is comparable, in general not exceeding 90 %. Particular characteristics of particular adrenal tumours are discussed. From the relationship between the tumour size and probability of malignancy, current recommendations are derived, that non-functioning tumours smaller than 4 cm are indicated for further follow-up, size over 6 cm is indication for adrenalectomy and in tumours between 4–6 cm decision process is complex.

Key words: adrenals – tumour – incidentaloma – diagnosis – treatment

Úvod

Se stále rychlejším rozvojem zobrazovacích metod stoupá jejich kvalita a zároveň se stávají dostupnějšími. Tím se stále častěji setkáváme s náhodnými neočekávanými nálezy v různých lokalizacích. Pro náhodně nalezený tumor v oblasti nadledvin v průběhu vyšetření indikovaného z jiných důvodů, než je podezření na onemocnění nadledvin, se vžil označení incidentalom nadledvin. Jejich výskyt je

tak vysoký, že někteří autoři začínají hovořit o nové epidemii AIDS (Adrenal Incidentalomas Discovered Serendipitously) [1,2]. Udávané frekvence výskytu incidentalomů nadledvin v jednotlivých studiích se poměrně výrazně liší. V publikovaných CT sestavách kolísá frekvence nálezů incidentalomů nadledvin mezi 0,35–4,36 %. V souborech pacientů s arteriální hypertenzí a v některých autoptických studiích však dosahuje i více než 20 % [3].

Stále stoupající incidence nálezu nadledvinových incidentalomů klade stoupající nároky na lékaře, kteří musí takového pacienta vyšetřit a rozhodnout o dalším postupu. Shrnutí současných názorů na tuto problematiku je předmětem tohoto článku.

Etiologie tumorů nadledvin

V oblasti nadledvin se mohou vyskytovat tumory různé etiologie. I když se ve většině případů jedná o adenomy

Tab. 1. Etiologie tumorů nadledvin.

	Etiologie	Prevalence (%)
tumory kůry nadledvin	adenomy	36–94
	nodulární hyperplazie	1–17
	karcinomy	1,2–11
tumory dřene nadledvin	feochromocytomy	1,5–23
	ganglioneuromy	0–6
	ganglioneuroblastomy, neuroblastomy, karcinomy	vzácné
ostatní nadledvinové	myelolipomy	7–15
tumory (mezenchymové)	lipomy	0–11
	primární lymfomy, hemangiomy, angiomyolipomy, angiosarkomy, hamartomy, liposarkomy, leiomyomy, leiomyosarkomy, fibromy, schwannomy, neurofibromy, teratomy	vzácné
cysty (včetně parazitárních) a pseudocysty		4–22
hematomy a hemoragie		0–4
infekce a granulomy	vzácné	
metastázy	tumory plic, mamy, ledvin, méně často i ovarií, melanomy, lymfomy, leukemie	0–21
pseudoadrenální tumory	tumory žaludku, pankreatu, ledvin, jater, lymfatických uzlin. cévní léze, technické artefakty.	0–10

Tab. 2. Rozdělení tumorů nadledvin podle hormonální produkce.

afunkční tumory nadledvin	70–94 %
korové tumory s nadprodukcí hormonů	
• aldosteron produkující tumory	1–7 %
• kortizol produkující tumory	1–14 %
• androgen produkující tumory	0–11 % – většinou kosekrece s jinými kortikosteroidy
• estrogen produkující tumory	vzácné
• kongenitální adrenální hyperplazie	jako příčina incidentalomů vzácná
dřeňové tumory s nadprodukcí hormonů	
• feochromocytomy	1–25 %

kůry nadledvin, většinou hormonálně inaktivní, může se jednat i o tumory nadledvin vykazující hormonální aktivitu nebo mající maligní chování a mohou se v této lokalizaci vyskytovat i tumory jiné etiologie a tumory sekundární. Přehled etiologie tumorů v oblasti nadledvin je uveden v tab. 1 [4,5].

Klinický obraz endokrinně aktivních tumorů nadledvin

Endokrinologické vyšetření je podstatnou součástí vyšetření pacientů s incidentalomem nadledvin. Cílem endokrinologického vyšetření je odhalení pa-

cientů s autonomní nadprodukcí hormonů nadledvin a jeho výsledky jsou jedním ze základních kritérií při rozhodování o dalším postupu. Rozdělení tumorů nadledvin podle hormonální aktivity je uvedeno v tab. 2 [4,6]. Endokrinologické vyšetření zahrnuje vyšetření klinické a laboratorní.

Cushingův syndrom je onemocnění poměrně vzácné, pokud však do statistiky zahrneme i případy subklinického Cushingova syndromu, je autonomní nadprodukce kortizolu nejčastějším případem hormonální aktivity incidentalomů nadledvin. Významná množství kortizolu jsou schopny pro-

dukovat tumory větší než 1 cm. Klinický obraz manifestního Cushingova syndromu je pestrý a zahrnuje měsícovitý obličej, trunkální obezitu s typickou redistribucí tuku, svalové atrofie, kožní změny (purpurové strie, atrofie kůže, hematomy, zhoršené hojení ran, infekce, hirsutismus), snížené libido u mužů a poruchy menstruačního cyklu u žen při supresi hypotalamo-hypofýzo-gonadální osy, osteopenii či osteoporózu, arteriální hypertenzi, poruchu glukózové tolerance či diabetes mellitus, dyslipidemii, prokoagulační stav a řadu dalších příznaků. Větším diagnostickým problémem je subklinický Cushingův syndrom, který není jednoznačně definován. Zahrnuje v zásadě mírně a nenápadně vyjádřené příznaky Cushingova syndromu a pravděpodobně jeho dlouhodobé trvání představuje pro pacienty vyšší riziko, především kardiovaskulární a riziko vzniku osteopenie a osteoporózy, k průkazu tohoto tvrzení však chybí velké prospektivní multicentrické studie. Odhalení subklinického Cushingova syndromu je důležité i z hlediska indikace adrenalectomie, protože jeho

nositelé musí být perioperačně adekvátně zajištěni podáváním hydrokortizonu, neboť jsou ohroženi pooperačním hypokortikalizmem [7]. Diagnózu klinického i subklinického Cushingova syndromu opíráme o základní trias, vyšetření dexametazonového supresního testu s nízkou dávkou dexametazonu (1–2 mg) (LDDST), vyšetření cirkadiánního rytmu kortizolemie (především posouzení jejího nočního poklesu) a ke kvantifikaci denní produkce kortizolu vyšetřujeme vylučování volného močového kortizolu za 24 hod (UFC). Za nejsenzitivější a nespecifičtější testy k průkazu respektive vyloučení autonomní nadprodukce kortizolu jsou považovány jednak dvoudenní LDDST s podáváním dexametazonu v dávce 0,5 mg po 6 hodinách a kortikoliberinový (CRH) test po dexametazonové supresi (CRH-DEX test). Významné je i vyšetření plazmatických koncentrací adrenokortikotropního hormonu (ACTH), jehož suprimované hodnoty (pod 5 pg/ml) v kontextu ostatních vyšetření nepřímo svědčí pro autonomní nadprodukcí kortizolu. Jednotlivá vyšetření jsou podrobně rozebrána v jiných publikacích [8].

Primární hyperaldosteronismus musíme vyloučit u všech pacientů s nadledvinovými incidentalomy a současnou arteriální hypertenzí, především středně těžkou či těžkou nebo špatně reagující na léčbu. Na rozdíl od ostatních hormonálně aktivních tumorů nadledvin jsou klinicky významná množství aldosteronu schopny produkovat i tumory malé (i pod 1 cm). Základem endokrinologického vyšetření je stanovení plazmatické reninové aktivity (P-RA) a plazmatických koncentrací aldosteronu (P-A). Nutné je zdůraznit nutnost vyšetření za standardizovaných podmínek, především úpravu medikace s vynecháním či úpravou interferující medikace a ponecháním stabilní terapie nejméně 14 dnů před vyšetřením. Vyšetření se musí provádět za současné normokalemie. Nejcitlivějším diagnostickým ukazatelem

Tab. 3. Návrh spektra screeningového vyšetření u pacientů s incidentalomy nadledvin.

druh tumoru	biochemický screening
feochromocytom	volné močové katecholaminy (A, NA, D) + jejich metabolity (MN, NMN)/24 hod alternativně jejich plazmatické koncentrace
aldosteron produkující adenom	PA, PRA, PA/PRA u hypertoniků
kortizol produkující tumor	volný močový kortizol/24 hod, cirkadiánní rytmus plazmatického kortizolu, LDDST, ACTH
virilizující tumor	DHEA-S
adrenokortikální karcinom	DHEA-S + parametry sekrece kortizolu

je výpočet poměru P-A (ng/100 ml) : P-RA (ng/ml/hod). Hodnota 30 až 50 je považována za hraniční (suspektní) hodnota na 50 za diagnostickou pro primární hyperaldosteronizmu [9]. V současnosti je kromě P-RA používáno i přímé stanovení reninu.

Feochromocytom je poměrně vzácným tumorem, který je však velmi nebezpečný a pro svého nositele představuje smrtelné nebezpečí. Důležité je, že až 20 % feochromocytomů probíhá asymptomaticky. Feochromocytom musí být proto vyloučen při každém nálezů tumoru nadledviny, bez výjimky to platí u tumorů větších než 1 cm, od této velikosti se soudí, že jsou schopny produkovat klinicky významné množství katecholaminů. U klinicky manifestních tumorů se můžeme setkávat s paroxysmální i setrvalou arteriální hypertenzí, paroxysmy palpitací, zblednutím, příznaky hypermetabolizmu, poruchou glukózové tolerance a řadou dalších příznaků. Biochemický průkaz feochromocytomu spočívá v průkazu autonomní nadprodukce katecholaminů. K dispozici máme vyšetření katecholaminů (A – adrenalin, NA – noradrenalin, D – dopamin) a jejich metabolitů (MN – metanefrin, NMN – normetanefrin), buďto jejich plazmatických koncentrací nebo jejich vylučování močí za 24 hod. Za vyšetření s nejvyšší senzitivitou a specificitou při diagnóze feochromocytomu je považováno vyšetření plazmatických metanefrinů (MN, NMN) [10].

Vyšetření vylučování kyseliny vanilmandlové močí již není doporučováno pro jeho nízkou specificitu. Před biochemickým vyšetřením je nutná úprava medikace s vynecháním nebo minimalizací interferujících léků po dobu nejméně 14 dnů a dodržení speciální diety (tzv. dieta na vanilmandlovou kyselinu) po dobu nejméně 3 dnů.

Sekreci androgenů u incidentalomů nadledvin někteří autoři nepovažují za nezbytné vyšetřovat. Domnívám se však, že je řada důvodů, proč by jejich vyšetření nemělo být opomenuto. Vyšetřují se tzv. nadledvinové androgeny, dehydroepiandrosteron (DHEA) a jeho sulfát (DHEA-S), vhodné je i vyšetření 17-OH progesteronu neboť výskyt tumorů nadledvin je častější u pacientů s neléčenou kongenitální adrenální hyperplazií.

Biochemické vyšetření pacientů s incidentalomy nadledvin

Endokrinologické vyšetření pacientů s incidentalomy nadledvin se řada autorů snažila shrnout do racionálních schémat. Jedno z nich je uvedeno v tab. 3.

Určení biologické povahy tumorů nadledvin

Je druhým základním parametrem při určování dalšího postupu u pacientů po nálezů incidentalomu nadledvin. Určitým vodítkem jsou zobrazovací charakteristiky tumorů při zobrazení výpočetní tomografií (CT) nebo

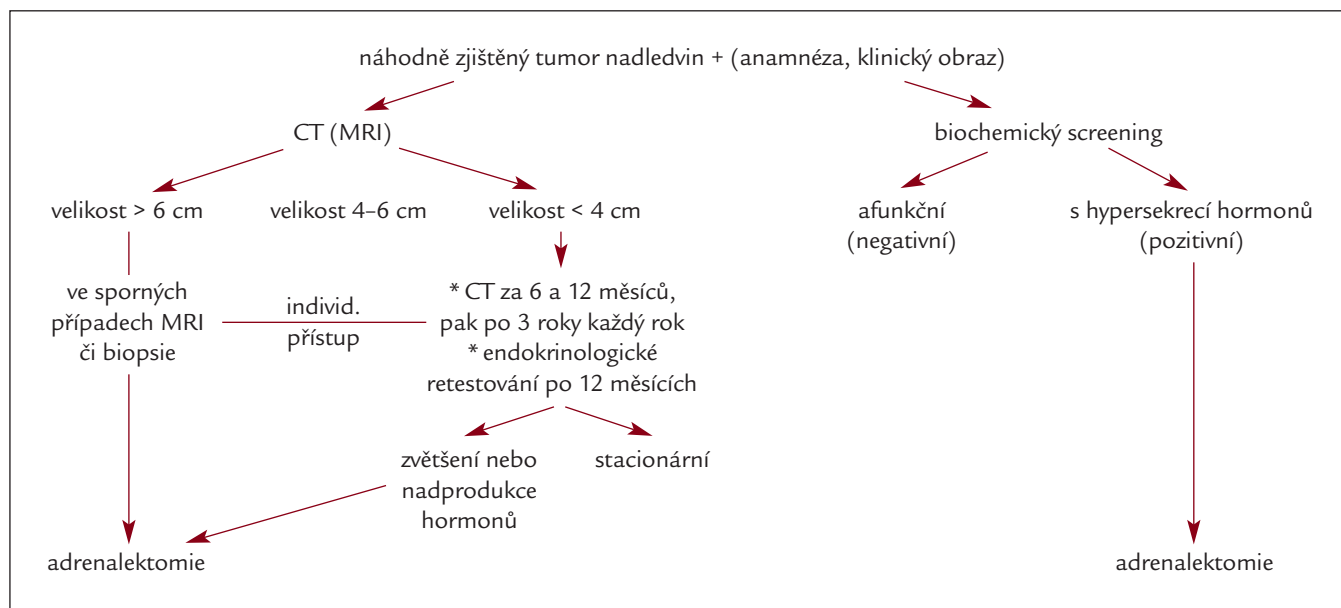


Schéma. Algoritmus managementu nadledvinových incidentalomů.

zobrazením magnetickou rezonancí (MRI). Žádná z těchto metod však není v odhadu biologického chování 100% spolehlivá a spolehlivost obou metod se navzájem významně neliší a je srovnatelná i s cytologií z aspirační biopsie tenkou jehlou [11,12].

V současnosti opíráme odhad biologické povahy tumoru nadledviny především o posouzení jeho velikosti. Je známo, že čím je tumor větší, tím je větší také pravděpodobnost jeho maligní povahy. U tumorů menších než 4 cm je pravděpodobnost jeho maligní povahy 2%, u tumorů 4–6 cm velkých je tato pravděpodobnost 6% a u tumorů větších než 6 cm 25% [13].

Úloha zobrazovacích metod

Nejjednodušší, nejdostupnější a nejlevnější metodou při zobrazení nadledvin je ultrasonografie (USG). K jejím výhodám patří i to, že nezatěžuje pacienta a že s její pomocí lze studovat dynamické vztahy k okolním orgánům. Nevýhodou je její závislost na vyšetřitelnosti každého individuálního pacienta, kvalitě přístroje a především pečlivosti a zkušenosti vyšetřujícího. V klinické praxi se proto nejvíce spoléháme na vyšetření CT a MRI. Jejich

přínos v diagnostice incidentalomů nadledvin je přibližně srovnatelný. CT je levnější a dostupnější, ale představuje pro pacienta poměrně vysokou radiační zátěž a nebezpečí vyplývající z podání i.v. kontrastní látky. MRI je dražší a méně dostupná, ale nepředstavuje pro pacienta žádnou radiační zátěž a riziko podání gadoliniového kontrastu je zanedbatelné. Je kontrast-indikována u pacientů s kardiostimulátorem, implantovaným kardiovertrem-defibrilátorem, kochleárním implantátem a feromagnetickým kovem v některých lokalizacích. Podrobný rozbor jednotlivých metod byl uveden v jiných publikacích [11,14]. Izotopové zobrazovací metody používáme zřídka. Výjimkou je použití scintigrafie s radioaktivním jodem značeným MIBG (metajodobenzylguanidin) nebo pozitronová emisní tomografie (PET) s použitím fluorodopaminu jako radiofarmaka.

Doporučený postup u pacientů s incidentalomem nadledvin

Doporučené postupy u pacientů s incidentalomem nadledvin se u různých autorů mírně liší. Nejvíce akceptovaným však zůstává postup doporučený konsenzem z roku 2002; NIH state-of-the science statement on mana-

gement of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“), NIH Consensus State Sci Statements, 2002; 19: 1–25, dostupným na adrese: <http://consensus.nih.gov>. Doporučený zjednodušený algoritmus je uveden na schématu. Je zřejmé, že afunkční tumory menší než 4 cm jsou indikovány pouze k dalšímu sledování. Není zcela jednoznačný názor na to, jak často a jakými metodami pacienty dále sledovat. Udává se, že kumulativní riziko růstu tumoru je 8 % po 1 roce, 18 % po 5 letech a 22,8 % po 10 letech. Kumulativní riziko vzniku hyperfunkce je 4 % po 1 roce, 9,5 % po 5 i 10 letech. Nejčastěji je doporučováno pacienty vyšetřovat za 6 a 12 měsíců pomocí CT či MRI a další postup a intervaly vyšetření se určují podle jejich výsledku. Tumory se signifikantním růstem jsou indikovány k adrenalectomii. Endokrinologická reevaluace je doporučována po 12 měsících, pokud je k tomu nějaký důvod klinický nebo laboratorní, tak dříve. U afunkčních tumorů o velikosti 4–6 cm se postupuje individuálně podle klinického obrazu a zobrazovacích charakteristik tumoru. Jakékoliv tumory větší než 6 cm jsou indikovány k provedení adrenalectomie. Tumory s prokázanou autonomní nadprodukcí hormonů jsou

rovněž indikovány k chirurgickému řešení. Jediným diskutovaným problémem v tomto ohledu je subklinický Cushingův syndrom, u nějž zatím není známo, zdali pouhé sledování představuje pro pacienty větší riziko než provedení adrenalectomie. Proto se v těchto případech postupuje individuálně, ale ve většině případů se i zde kloníme k provedení adrenalectomie. Posuzování těchto sporných případů patří do rukou specializovaných center.

Závěr

V článku byly shrnuty základní současné poznatky o incidentalomech nadledvin. Je pravděpodobné, že jak bude přibývat nových poznatků, tak se budou měnit i doporučované postupy. V současnosti je těžiště péče o pacienty s incidentalomy nadledvin v rukou endokrinologů a komplikovanější případy jsou soustředěny do specializovaných center. Je však jasné, že se stoupající incidencí nálezů incidentalomů nebude z kapacitních důvodů pravděpodobně dostávat současná síť endokrinologických pracovišť a těžiště péče o tyto pacienty se bude přesouvat na obecné internisty.

Literatura

1. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 233–253.
2. Griffing G. A-I-D-S: The new endocrine epidemic (Editorial comment). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1530–1531.
3. Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460–464.
4. Barzon F, Fallo F, Sonino N et al. Prevalence and the natural course of adrenal incidentaloma. NIH State-of-the Science Conference on Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass („Incidentaloma“), NIH, Bethesda, Maryland, February 4–6, 2002, 27.
5. Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 141–146.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. On behalf of the study group on adrenal tumours of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–644.
7. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 43–46.
8. Kršek M, Hána V et al. Cushingův syndrom. Praha: Galén 2006.
9. Widimský J jr. Mineralokortikoidní hypertenze. In: Marek J et al (Ed). *Endokrinní hypertenze*. Praha: Galén 2004: 47–70.
10. Pacák K. Nové postupy v diagnostice a léčbě feochromocytomu a pseudo-feochromocytomu. In: Marek J et al (Ed). *Endokrinní hypertenze*. Praha: Galén 2004: 117–160.
11. Kršek M. Náhodně zjištěné tumory nadledvin. Postgraduální medicína. Měsíční příloha 2006; 20–27.
12. Balk EM. The performance for evaluating incidentaloma. NIH State-of-the Science Conference on Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass („Incidentaloma“). NIH, Bethesda, Maryland, February 4–6, 2002: 35–37.
13. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–429.
14. Kršek M, Matějovská H. Diferenciální diagnóza incidentalomů nadledvin a úloha zobrazovacích metod. *Vnitř Lék* 2002; 48: 409–415.
15. Barzon L, Scaroni C, Sonino N et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 520–526.

doc. MUDr. Michal Kršek, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: mkrse@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 22. 1. 2007

www.kardiologickeforum.cz