

Adrenal insidentalomalar

Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Adrenal bezler böbrek üzerinde yerleşmiş ufak üçgen şeklinde organlardır. Otopsi çalışmaları-na göre, adrenal kitleler insanlarda tesbit edilen en sık tümörlerdendir. Elli yaşın üzerinde %3 otopsi vakasında tesbit edilmektedir. Adrenal insidentaloma, belirgin adrenal hastalık kuşkusu yok iken, çeşitli sebepler ile yapılan batin görüntüleme yöntemleri veya abdominal laparotomi esnasında tesadüfen saptanan adrenal kitlelere denilir. Bu tanıma adrenal dışı malignansisi olan ve onkolojik evreleme ve/veya tarama amacı ile yapılan tetkiklerde saptanan adrenal kitleler dahil değildir. Teknolojik ilerlemenin sonucu olarak son üç dekada teşhis edilen adrenal insidentaloma vakası yaklaşık 20 kat artmıştır. Adrenal kitlenin tesbiti hem doktor için hemde hasta için birçok soruyu beraberinde getirir. Kitlenin hormonal olarak aktif olup olmadığı ve malignite yönünden değerlendirilmesi mutlak yapılmalıdır. Son yıllarda elde edilen verilere göre bu kitlelerin yaklaşık %20'sinde hastalarda metabolik bozukluk ve kardiovasküler hastalık için risk oluşturabilecek subklinik hormon salgısı tesbit edilmiştir.

Prevalans

Görüntüleme yöntemlerinin teknik olarak gelişimi ve dolayısı ile hassasiyetlerinin artması ile insidentaloma prevalansında da her geçen gün artma olmaktadır.

Tablo 1. Adrenal insidentaloma vakalarının prevalansı

	%
Abdominal BT	0.6-1.9
Abdominal USG	0.42
Otopsi	
Mikronodül	50
Makronodül	1.4-8.7

Ross N.S., M.D., Aron D.C., M.D. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. The New England Journal of Medicine 323; 1401-1405, 1990.

Uygulanan tekniğin yanı sıra adrenal insidentaloma vakalarında prevalans yaş ile birlikte de artmaktadır. Otopsi serilerinde 30 yaşın altındaki vakalarda %1'in altında iken 70 yaş üzerinde %7'ye yükselmektedir. Cinsiyet farkı genel olarak yoktur.

Ayırıcı Tanı

Adrenal insidentaloma vakalarında ayırıcı tanıda ca-

Tablo 2. Adrenal insidentaloma vakaları:

- 1) Adrenal korteks kaynaklı kitleler:
 - a) Adenom
 - b) Nodüler hiperplazi
 - c) Karsinom
- 2) Adrenal medulla kaynaklı kitleler:
 - a) Feokromositoma
 - b) Ganglionöroma
 - c) Ganglionöroblastoma
- 3) Adrenal kaynaklı diğer tümörler:
 - a) Myelolipom
 - b) Lipom
 - c) Nörofibroma
 - d) Hamartom
 - e) Teratom
 - f) 'xanthomatosis'
 - g) Amiloidoz
 - h) Kist
 - i) Hematom
 - l) Granulomatozis
- 4) Metastatik kitleler:
 - a) Meme kanserleri
 - b) Akciğer kanserleri
 - c) Lenfoma
 - d) Lösemi
- 5) Pseudoadrenal kitleler:
 - a) Böbrek kökenli
 - b) Pankreas kökenli
 - c) Dalak kökenli
 - d) Lenf nodları
 - e) Damar kaynaklı
- 6) Teknik artefaktlar

vaplanması gereken en önemli soru kitlenin malign-benign ayırımıdır. Kitlelerin ayırıcı tanısı Tablo 2 'de verilmiştir. Öyküde kanser olması ve kitlenin boyutu malign-benign ayırımında oldukça önemlidir. Kanser hastalarının 3/4'ünde adrenal bezde tesbit edilen kitle metastatic kitle iken, normal popülasyonda adrenal kitlelerin en az 2/3'ü benign kitledir. Kitlenin çapı 4 cm'den küçük olan vakalarda adrenokortikal karsinoma prevalansı %2 iken bu oran kitle boyutu 4-6 cm olan vakalarda %6 ve 6 cm'den büyük olanlarda %25'e çıkar. Bilateral adrenal kitlelerin metastatik kitle olasılığı daha yüksektir. Adrenal metastazlar morfolojik olarak benign bir kitleden ayırt edilemez. Adrenal metastazların ayırıcı tanısı için en güvenilir yöntem perkütan biopsidir. Deneyimli sitopatolojistler elinde pozitif kestirim değeri %100'dür. Negatif aspirasyon sonucu diagnostik değildir. Örneklemme hatası, yetersiz materyal gibi sorunlar olabilir. Bu sorunlar özellikle obez hastalarda ve kitlenin çapının 2cm' den küçük olduğu vakalarda olur. Bu durumda biopsi tekrarlanmalıdır. Perkütan biopsi mutlaka feokromositoma tanısı ekarte

edildikten sonra yapılmalıdır, aksi takdirde hipertansif krize neden olabilir. Perkütan biopsinin nadir de olsa pnömotoraks, kanama, pankreatit, bakteremi, ateş ve tümör ekimi gibi komplikasyonları vardır. Biopsi ile adrenokortikal karsinom ve adrenokortikal adenom ayırıcı tanısı yapılamaz. Birçok patalog gross ve histolojik karakterlerin bile adenom ile karsinom ayırıcı tanısı için yeterli olmadığını düşünür.

Malign-benign ayırımında görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgulardan yararlanılmalıdır. BT özellikle kistleri, kanamaları ve myelolipomları ayırt edebilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ise adrenal adenom, adrenokortikal karsinom ve metastatik adrenal kitlelerin ayırıcı tanısında daha değerlidir. Primer ve metastatik adrenal malign kitlelerin BT ve MRI bulguları tablo 3' te belirtilmiştir. BT adrenal bezi görüntülemeye ideal bir yöntemdir. Tesbit edilen kitlenin yağ oranı tomografik dansiteyi belirler. Yağ oranı arttıkça tomografik dansite düşer (Hounsfield ünitesi, HU). Benign kitlelerde yağ oranı yüksek, malign oluşumlarda ise yağ içeriği oldukça düşük olur; bu gerçekten yola çıkarak yapılan analizlerde, literatürde bugüne dek 0 HU dansitesinin altında hiç bir adrenal malignansinin rapor edilmediği dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda dansitesi 20 HU'nun üzerinde olan adrenal kitleleri malign kabul etmek gerektiği görüşü savunulur. Fakat bazı benign adrenal kitlelerde (kanamalar, özellikle akut fazda) tomografik dansite oldukça yüksektir. Bugün için net bir görüş birliği olmamakla birlikte radyologlar tomografik dansitesi 4 -20 HU arası vakaları şüpheli olarak değerlendirmekte ve MRI önermektedirler. MRI'da doku özgüllüğü daha yüksektir. MRI ile adrenal-karaciğer, adrenal-dalak, adrenal-kas kitlesi sinyal intensite oranları hesaplanabilir. Bu oranlar adrenal kitlenin natürü hakkında bilgi verebilir. Fakat genede kitle boyutu 4-6 cm olan vakalarda malign-benign ayırımında görüntüleme yöntemleri hassas değildir. Daha büyük kitleler için ise görüntüleme bulgularından bağımsız olarak cerrahi tavsiye edilmelidir.

Hastanın yaşı ve cinsiyetinin malign-benign ayırımında önem taşımamaktadır.

Adrenal insidentaloma vakalarının değerlendirilmesinde cevaplanması gereken ikinci önemli soru ise kitlenin fonksiyonel olup olmadığıdır. Sadece görüntüleme yöntemi ile myelolipoma veya adrenal kist tanısı almış vakalarda fonksiyonel taramaya gerek yoktur. Adrenal insidentalomaların %70 kadarı nonfonksiyonel kitlelerdir. Bu vakalarda ayırıcı tanıya yönelik uygulanan endokrinolojik testlerin hassasiyeti arttıkça, bu vakalarda sessiz preklinal ve/veya subklinal sendrom prevalansında artmaktadır.

%5-10 civarında subklinal Cushing sendromu mevcuttur. Literatürde subklinal Cushing sendromu preva-

Tablo 3. Adrenal kitlelerin radyolojik özellikleri:

1. Adrenokortikal kanserler (BT ve MR):
 - a) Genellikle 6 cm den büyük
 - b) Kenarları irregüler
 - c) BT 'de yumuşak doku dansitesinde
 - d) T2 ağırlıklı MRI'da orta intensite de
 - e) Nonhomojen (nekroz,kalsifikasyon (%30))
 - f) İntravenöz kontrast madde sonrası bariz belirginleşme, yavaş kaybolma ('wash-out')
 - g) Genellikle unilateral
 - h) Lokal invazyon bulguları olabilir
 - i) Lenf nodu ve uzak metastaz olabilir
2. Metastatik adrenal kitleler (BT ve MR):
 - a) Değişken büyüklükte olabilir (1.4-12 cm)
 - b) BT'de yumuşak doku dansitesinde
 - c) Nonhomojen (nekroz,kalsifikasyon; %30); 3 cm'den küçük ise homojen olabilir
 - d) Kenarları irregüler ve net değildir
 - e) T2 ağırlıklı MRI kesitlerinde orta intensitede (%75)
 - f) İntravenöz kontrast madde sonrası bariz belirginleşme,yavaş kaybolma
 - g) Genellikle bilateral

lansı uygulanan tanı kriterine göre değişmektedir. Bugün için mevcut bilgilerimiz ışığında her vakada 1 mg Dexametazon ile Cushing tarama testi yapılmalıdır. Bazı otörler baskılanmış plazma kortizol seviyesi için limiti halen 5 µ/dl'yi alırken, hassasiyeti arttırmak için diğer otörler 1.8 µ/dl'yi sınırını tercih etmektedirler. Cushing sendromu tanısı için henüz bir görüş birliği maalesef yoktur. Tarama testi için daha yüksek Dexametazon (3mg) öneren merkezlerde mevcuttur. Bu durumda kortizol sınırını 3 µ/dl'nin alınması önerilmektedir. Çıkan her pozitif sonucun bir başka test ile kontrol edilmesi gerekmektedir.

Literatürde subklinal Cushing sendromu tanısı alan vakalarda uygulanan tanımlamalar şu şekilde özetlenebilir: Aşık Cushing sendromu semptom ve bulguları olmayan, adrenal insidentaloma vakalarında; 1) Bazal idrar ve serum kortizol düzeylerinin normal olması; 2) 1 mg Deksa-metazon ile supresyon olmaması; 3) Bazal ACTH seviyelerinde supresyon olması veya kortizol diurnal ritminin bozulması; 4) Iodomethylnorcholesterol sintigrafi ile unilateral görüntülenme ve kontralateral supresyon; 5) Rezeksiyon sonrası biokimyasal parametrelerin

normale dönmesi veya postoperatif dönemde adrenal yetmezlik tablosu gelişmesi.

Gene her vakada 24-saatlik idrarda veya plazmada fraksiyone metanefrin düzeyi tayini yapılmalıdır. Feokromositoma tanısı için idrarda katekolamin tayini hassasiyet ve özgüllüğü yüksek olsada serbest metanefrin ölçümü daha hassastır. Plazma serbest metanefrin ölçümünün feokromositoma tanısı için hassasiyeti %99, özgüllüğü %89 civarındır.

Hipertansiyonu olan vakalarda plazma K ve renin-aldosterone düzeyine bakılmalıdır. Plazma aldosteron /renin aktivitesi oranı 30 ve üzerinde ve plazma aldosterone seviyesi 0.5 nmol/l ve üzerinde olan vakalarda

otonom aldosteron salınımı olduğu düşünülmelidir. Primer aldosteronizm vakalarının %80'i adenomlar ve % 1'den az bir kısmını ise adrenokortikal karsinomlar oluşturur. Adrenokortikal adenoma bağlı primer aldosteronizm vakalarında adenom boyutları genellikle küçüktür (ortalama 1.6-1.8cm), bu nedenle BT ile tesbit edilebilme şansları % 60-70 civarındır. Son yıllarda daha ince kesitli tomografik görüntüleme yöntemlerinin çıkması ile bu olasılık % 80'e çıkmıştır.

Androjen üreten adrenal tümörler nadirdir. Benign veya malign olabilirler. Klinik olarak virilizasyon bulguları vardır. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)adrenal androgen salınımını gösteren en önemli belirleyicidir; dolayısı ile adrenokortikal kanser belirleyicisi olarak kabul edilebilir. Adrenal insidentaloma vakalarında DHEAS düzeyinin mutlak ölçülmesi gerektiği düşünülmektedir. Feminize eden tümörlerde oldukça nadir olmakla birlikte erkeklerde ginekomastiye sebep olur. Prepubertal kızlarda ve postmenopozal kadınlarda da semptom verir. Asemptomatik adrenal insidentaloma vakalarında serum estrogen veya testosteron düzeyi tayini, rutin tarama testleri arasında yer almamaktadır

Vakaların doğal seyri

Klinik bulgu vermese de sessiz feokromositoma vakalarının hipertansiyon krizi söz konusu olabileceği için teşhis sonrası uygun hazırlık ile adrenalectomi önerilmektedir.

Bunun gibi hipertansiyonu olan hiperaldosteronizm vakalarında da adrenalectomi önerilmektedir.

Subklinik Cushing sendromu tanısı alan vakalar için ise yaklaşım yöntemi oldukça değişkendir. Bu vakaların doğal seyri, hastada oluşturabileceği morbiditeler ve mortalite riski henüz netlik kazanmamıştır. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu vakalarda adrenalectomi veya çok titiz, düzenli klinik takip önerilmektedir. Sessiz hiperkortizolizm ile birlikte seyreden adrenal insidentaloma vakalarının prevalansı, aşikar Cushing tablosu oluşturan adrenal adenomlara göre çok daha fazladır. Bu nedenle subklinik Cushing sendromu vakalarının bir kısmının spontan remisyonu uğradığı veya klinik Cushing sendromu oluşturmada sessiz kaldıkları düşünülmektedir. Bu nedenden dolayı böyle vakaları preklinik olarak tanımlamak yerine subklinik terimini kullanmak daha yerinde olur. Subklinik Cushing sendromu tanısı alan genç vakalarda, android obezlerde, hipertansiyon öyküsü olanlarda ve Tip 2 diabetes mellitus ve/veya metabolik sendrom tanısı söz konusu ise erken dönemde adrenalectomi önerilebilir. Cerrahi rezeksiyon uygulanan vakalarda postoperatif dönemde, kan basıncında düşme, kilo kaybı ve kan şekeri regülasyonunun sağlanması ve hatta bazı vakalarda glukoz intoleransının ortadan kalktığı gösterilmiştir. Cerrahi yaklaşım önermediğimiz vakalarda ise aşikar Cushing sendromunda tesbit edebileceğimiz kemik metabolizma bozuklukları, proksimal kas güçsüzlüğü, metabolik sendrom, hipogonadizm gibi bulguların belirli aralıklar ile takibi önerilmektedir.

Kaynaklar

- Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323 (20):1401-1405
- Manger WM, Gifford, Jr RW. Pheochromocytoma: current diagnosis and treatment. *Cleveland Clin J Med* 1993; 60(5):365-378
- McNicholas MMJ, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW, Mueller PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR* 1995; 165:1453-1459
- Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Korobkin M, Quint LE. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 1992; 184(1):1-13
- Dunnick NR. Adrenal imaging: Current status. *AJR* 1990; 154:927-936
- VanErkel AR, Van Gils APG, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke THM. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(3):432-438
- Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital Case 6-1991. *N Engl J Med* 1991; 324 (6):400-408
- Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 1991; 179:415-418
- Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1317-1324
- Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1532-1539
- Gross MD, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(4):885-888
- Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's Syndrome in adrenal "Incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3):826-832
- McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Bondeson A, Bondeson L. Sub-clinical Cushing's Syndrome in patients with adrenal gland incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. *Am Surgeon* 1990; 56:398-403
- Gicquel C, Leblond-Francillard M, Bertagna X, Louve A, Chapuis Y, Luton J, et al. Clonal analysis of human adrenocortical carcinomas and secreting adenomas. *Clin Endocrinol* 1994; 40:465-477
- Racz K, Pinet F, Marton T, Szende B, Glaz E, Corvol P. Expression of steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids and corticosteroid production in aldosterone-producing and "non-functioning" adrenal adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(3):677-682
- Bardet S, Rohmer V, Murat A, Guillemot C, Marechaud R, Chupin M, et al. 131I-6b-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *Clin Endocrinol* 1996; 44:587-596
- Rossi R., Tauchmanova, Luciano A., Martino Di., Battista C., Vis-

- cova Del L., Nuzzo V., Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal insidentaloma: Clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1440-1448
18. Barzon L., Scaroni C., Sonino N., Fallo F., Paoletta A., Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 520-526
19. Wells S.A., Merke D.P., Cutler G.B. Norton J.A., Lacroix A. Therapeutic Controversy: The role of laparoscopic Surgery in adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3041-3049
20. Barzon L., Scaroni C., Sonino N., Fallo F., Gregianin M., Macri C., Boscaro M. Incidentally discovered adrenal tumors: Endocrine and Scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 55-62
21. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK et. al Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ('Incidentaloma'). *Ann of Intern Med* 2003;138:424-429
22. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(4):489-94