

L'incidentaloma surrenalico nel 2010: tra linee guida e pratica clinica

G. Reimondo, M. Terzolo

*SCDU Medicina Interna I ad Indirizzo Endocrinologico, AOU "San Luigi" di Orbassano,
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino*

Riassunto

Le masse surrenaliche rappresentano i tumori che maggiormente si riscontrano nell'uomo e sono frequentemente evidenziate occasionalmente con indagini strumentali effettuate per motivi non correlati alla patologia surrenalica. L'uso estensivo dell'ecografia, della TAC e della RMN hanno pertanto determinato la scoperta di un notevole numero di lesioni surrenaliche asintomatiche. Tali lesioni sono definite incidentalomi e rappresentano un problema di salute pubblica, dal momento che comportano necessariamente un approfondimento diagnostico strumentale e laboratoristico-endocrinologico. Tuttavia, l'incidentaloma surrenalico non rappresenta un'unica entità patologica, ma accoglie in sé una serie di differenti entità nosologiche accomunate dal riscontro occasionale. L'inattesa scoperta di una lesione surrenalica rimane pertanto un problema per il medico che necessita di conoscere qual è la migliore gestione di questi pazienti in rapporto al potenziale di

malignità della lesione e allo stato di secrezione ormonale. Sebbene la produzione scientifica sia piuttosto cospicua, per l'incidentaloma surrenalico la gestione di tali pazienti rimane ad oggi per lo più empirica o basata sull'esperienza personale. Ne è prova il fatto che sono disponibili ad oggi solo poche linee guida prodotte negli ultimi 10 anni, che sostanzialmente fanno riferimento alle prime prodotte nel 2002 dalla NIH e sulle quali permane ampia discussione. In sintesi, se da un lato vi è sostanziale concordia nel sottoporre tutti i pazienti ad una valutazione che comprenda il test di soppressione del cortisolo con desametasone 1 mg, il dosaggio delle metanefrine e normetanefrine (urinarie o plasmatiche) in tutti i soggetti e il dosaggio di aldosterone e attività reninica plasmatica, limitatamente ai pazienti ipertesi, molto più complesso è ottenere indicazioni condivise, utili nella pratica clinica, sulla gestione del follow-up e su chi sottoporre ad intervento chirurgico.

Summary

Up to date 2010 on adrenal incidentaloma: from guidelines to the clinical practice

Adrenal incidentaloma is not a single entity; conversely, it is an 'umbrella' definition encompassing a spectrum of different pathological entities that share the same path of discovery. The likelihood of any specific condition depends greatly on the definition of incidentaloma and the circumstances of discovery. Unfortunately, published reports are inconsistent in applying definite inclusion and exclusion criteria, making their results difficult to interpret. All of the subjects with an incidentally discovered adrenal mass should be screened for either catecholamine excess or hypercortisolism, with the exception of patients with adrenal masses whose imaging characteristics are typical for myelolipoma or adrenal cyst. Primary hyperaldosteronism should be considered in hypertensive and/or hypokalemic patients. A controversial issue is the definition of the subclinical

Cushing's syndrome that is the most frequent endocrine dysfunction detected in patients with adrenal incidentalomas. Available data suggest that the 1 mg DST should be the first screening test; however, there is no consensus on how to perform the test as on the cutpoint values to consider the test as positive. To provide a standard, in 2002 the NIH state-of-the-science conference panel recommended the 1-mg DST with the traditional threshold of 5 µg/dL to define adequate suppression. A recent addition to this controversy comes from the French Society of Endocrinology who recommended a cutoff for the 1-mg DST at 1.8 µg/dl in the screening of subclinical Cushing's syndrome. Conversely, according to the AACE/AAES Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas, diagnosis of subclinical Cushing's syndrome is made if the serum cortisol level is more than 5.0 µg/dl after a 1-mg DST in a patient with an adrenal adenoma and absence of typical physical stigmas of hypercortisoli-

sm. Moreover, available data on follow-up of patients with adrenal incidentalomas suggest that the large majority of adrenal lesions classified as benign or non-secreting at diagnosis remain stable over time. However, is biologically plausible to assume that the patients with subclinical Cushing syndrome should suffer from the classic compli-

cations of full-blown Cushing's syndrome, such as arterial hypertension, obesity, or diabetes. Nevertheless, there is still scanty information on the long-term detrimental effects, if any, of silent hypercortisolism.

Key-words: adrenal adenoma, incidentaloma, subclinical Cushing's syndrome.

Con il termine incidentaloma surrenalico si intende una massa di riscontro occasionale evidenziata mediante indagini radiologiche effettuate per indicazioni non correlate alla ricerca di un'eventuale patologia surrenalica. Sono escluse da questa definizione le masse riscontrate durante la stadiazione di neoplasie che metastatizzano frequentemente al surrene, o lo coinvolgono per contiguità, come le neoplasie polmonari, il carcinoma della mammella, il melanoma e i tumori renali. Il termine incidentaloma non identifica quindi una diagnosi precisa, ma è una definizione "ad ombrello" che può essere applicata ad un'ampia varietà di lesioni benigne o maligne accomunate dalla medesima modalità di riscontro. Con il crescente utilizzo di tecniche di imaging sofisticate, il riscontro di una massa surrenalica è un evento particolarmente frequente^{1,2}.

La frequenza delle masse surrenaliche aumenta con l'età. In casistiche cliniche il picco di incidenza è compresa tra la 5° e la 7° decade. In casistiche autoptiche la prevalenza media degli incidentalomi surrenalici risulta di circa il 2%, essendo meno dell'1% nei pazienti di età inferiore a 30 anni e aumentando al 7-10% nei soggetti di età superiore a 70 anni³. In casistiche radiologiche è verosimile che la prevalenza dell'incidentaloma surrenalico sia sottostimata poiché la maggior parte degli studi sono stati condotti con strumentazioni TAC ormai obsolete. In un recente studio effettuato con TAC ad alta risoluzione, è stata riscontrata una frequenza del 4.4% di masse surrenaliche benigne in soggetti di età superiore a 55 anni⁴.

La definizione incidentaloma surrenalico può essere applicata a differenti patologie, che presentano la stessa modalità di riscontro. Nello studio multicentrico osservazionale Italiano che includeva 1004 pazienti, di cui 380 sottoposti a chirurgia, le diagnosi anatomo-patologiche più frequenti sono state: adenoma (52%), carcinoma (12%), feocromocitoma (11%) e mielolipoma (8%)⁵. Ovviamente, in una coorte chirurgica risultano sovrastimati la frequenza

del carcinoma e del feocromocitoma, mentre in casistiche raccolte in ambiente medico la grande maggioranza degli incidentalomi surrenalici è rappresentata dagli adenomi.

Nel caso di una massa surrenalica di riscontro occasionale la prima preoccupazione è di escludere una neoplasia maligna primitiva o secondaria. La valutazione radiologica è la chiave della diagnosi differenziale.

Ecografia: la procedura non raggiunge la stessa accuratezza diagnostica della TAC e della RMN non presentando alcun ruolo nella diagnosi differenziale fra masse maligne e benigne, mentre ha una buona affidabilità in corso di follow-up per la valutazione delle eventuali variazioni dimensionali. La procedura presenta una sensibilità di solo il 65% per masse inferiori ai 3 cm.

TAC: l'esame a strato sottile senza mezzo di contrasto rappresenta la metodica più efficace in termini costi-benefici (Tab. I).

RMN: ha specificità maggiore della TAC nella diagnosi del feocromocitoma surrenalico. La maggior parte dei feocromocitomi appaiono marcatamente iperintensi in T2 (più intensi del carcinoma corticosurrenalico primitivo o metastasi).

Scintigrafia surrenalica: il tracciante 131I-meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG), specifico per il tessuto cromaffine, fornisce informazioni sulla localizzazione anatomica e sulla caratterizzazione funzionale del tumore. La sensibilità di questa tecnica (78%) è inferiore rispetto a quella di TAC o RMN, ma la specificità è decisamente superiore (100%). La scintigrafia con MIBG potrebbe essere utile nei pazienti con immagini radiologiche e dati biochimici non dirimenti e quando si sospetta un feocromocitoma maligno o multifocale. La scintigrafia con iodo-colesterolo (NP 59) è stata impiegata per differenziare le lesioni adenomatose da quelle non adenomatose e per evidenziare l'autonomia funzionale degli adenomi corticali. Lo sviluppo delle altre tecniche radiologiche unitamente alla laboriosità della meto-

Tabella I. Diagnosi differenziale TAC delle masse surrenaliche.

	Dimensioni	Margini	Struttura
Adenoma corticale	generalmente ≤ 4 cm	profilo regolare con margini ben definiti	contenuto omogeneo e ipodenso (≤ 10 unità Hounsfield senza mdc o ≤30 HU con mdc)
Carcinoma corticale	generalmente > 4 cm	profilo irregolare con possibile coinvolgimento di tessuti e/o organi adiacenti, o metastasi	emorragia e necrosi intra-tumorale, contenuto disomogeneo e iperdenso
Feocromocitoma	qualunque dimensione (generalmente >3 cm)	ben definiti	aree cistiche intratumorali, contenuto disomogeneo e iperdenso
Mielolipoma	qualunque dimensione, generalmente >3 cm	ben definiti	contenuto omogeneo e ipodenso (≤ 40 HU senza mdc)

dica, che richiede multiple scansioni in diversi giorni, l'esposizione ad elevate dosi di radiazioni e soprattutto la scarsa risoluzione spaziale della metodica, ne hanno grandemente ridotto l'impiego.

FDG-PET: è una metodica che si sta progressivamente affermando per la differenziazione tra lesioni benigne e maligne, sebbene il feocromocitoma possa captare il tracciante.

Agobiospia surrenalica: l'opportunità di tecniche d'immagine sempre più accurate ha ridotto il ruolo di tale metodica, che non è indicato utilizzare nella diagnosi differenziale fra masse benigne e maligne. In casi selezionati, in particolare in pazienti con patologie neoplastiche concomitanti, può essere utilizzato nella definizione di eventuali lesioni secondarie.

Per quanto riguarda la valutazione ormonale le linee guida concordano nel sottoporre tutti i pazienti a screening per l'eccesso di produzione di catecolamine e per l'ipercortisolismo, ad eccezione dei pazienti con masse surrenaliche con caratteristiche radiologiche tipiche per mielolipoma o cisti surrenaliche. La valutazione dell'iperaldosteronismo primitivo deve essere riservata ai pazienti ipertesi e/o ipopotassiemic.

Molto più complessa è la valutazione della sindrome di Cushing subclinica (SCS), una condizione eterogenea, dimostrata nel 5-20% degli adenomi surrenalici di riscontro occasionale, a seconda dei protocolli di valutazione utilizzati. Al fine di fornire uno standard, le linee guida raccomandano l'uso del test di soppressione con desametasone 1 mg quale screening per la SCS, utilizzando la tradizionale soglia di 5 µg/dL per il cortisolo post-desametasone^{6,7}. Più recentemente è stata proposta la riduzione della soglia a 1.8 µg/dL, che può identificare un numero maggiore di pazienti con SCS, ma ha tuttavia il limite di un eccesso di falsi positivi⁸. I dati ad oggi disponibili indicano come tale soglia possa sicuramente escludere la SCS, mentre valori di cortisolo dopo desametasone 1 mg maggiori di 5 µg/dL indicano con alta probabilità un ipercortisolismo subclinico. Per i pazienti con valori compresi fra 1.8 µg/dL e 5 µg/dL è indicato considerare la presenza di almeno un'altra alterazione concomitante dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), tra ACTH ridotto, cortisoloria 24 ore elevata, cortisolo sierico mezzanotte elevato. Indubbiamente quest'ultimi test sono gravati da maggiori problemi tecnici o difficoltà di esecuzione, in particolare per quanto riguarda la valutazione del cortisolo sierico a mezzanotte, che richiede l'ospedalizzazione. Per ovviare a questo problema da alcuni anni è stato introdotto il dosaggio del cortisolo salivare a mezzanotte, che può essere effettuato a domicilio. Sebbene presenti un'ottima efficienza diagnostica nella valutazione dell'ipercortisolismo manifesto, recenti dati riguardanti la valutazione dell'ipercortisolismo subclinico nei pazienti con incidentaloma surrenalico sono risultati deludenti e non pongono indicazione all'uso di tale metodica in questo contesto clinico.

Dal momento che l'incidentaloma surrenalico non è una patologia unica, la storia naturale dipende dalla classificazione patologica della massa surrenalica. E' indubbio che il riscontro di lesioni primitive o secondarie maligne, così come il feocromocitoma, possono influenzare significativamente la sopravvivenza dei pazienti, ma ad oggi non è

chiaro quale sia l'impatto clinico dell'adenoma del surrene di riscontro occasionale, che rappresenta la forma più frequente di incidentaloma. Pertanto, nella maggior parte dei casi l'incidentaloma non viene sottoposto a trattamento chirurgico, poiché presenta le caratteristiche tipiche dell'adenoma, senza segni o sintomi di eccesso di secrezione ormonale.

Una questione che rimane ancora aperta è se la SCS possa predisporre a patologie quali obesità, ipertensione, diabete o osteoporosi che rappresentano classiche manifestazioni dell'ipercortisolismo endogeno manifesto. Ad oggi, l'evidenza che supporta questa ipotesi è bassa dal momento che gli studi presentano limiti correlati alla definizione e alla selezione della casistica. Vi sono diversi studi caso-controllo che dimostrano un'associazione con l'insulino-resistenza e la sindrome metabolica e con la predisposizione all'osteoporosi, con conseguente incremento del rischio di fratture vertebrali^{9,10}. Il rischio di progressione verso una sindrome di Cushing manifesta risulta minimo: in alcuni pazienti si può addirittura osservare una regressione delle alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, suggerendo che l'eccesso di secrezione del cortisolo possa presentare un andamento intermittente. Conseguentemente, la gestione terapeutica di questi pazienti è alquanto controversa dal momento che non è chiaro se la SCS sia etichettabile come una variante lieve della sindrome da eccesso di glicocorticoidi. L'identificazione di pazienti con SCS offre l'opportunità di un trattamento precoce, ma non è definito se una diagnosi precoce e il successivo trattamento siano più efficaci in pazienti paucisintomatici e se gli effetti benefici ne giustificano i costi. I dati della letteratura non sono in grado di fornire indicazioni sulla superiorità dei diversi approcci, chirurgico, medico o osservazionale. Per quanto riguarda la surrenectomia, la cui tecnica di scelta è con approccio laparoscopico, è dimostrata la normalizzazione delle alterazioni ormonali, mentre un significativo miglioramento del quadro clinico appare evidente solo in un numero limitato di casi. Pertanto sembra ragionevole riservare l'indicazione chirurgica a pazienti giovani con SCS che manifestino patologie di recente riscontro potenzialmente attribuibili all'eccesso di cortisolo, resistenti al trattamento medico o rapidamente progressive. Nel paziente sottoposto a surrenectomia deve essere escluso il possibile iposurrenalismo post-intervento.

Il follow-up dei pazienti non sottoposti a surrenectomia rappresenta anch'esso un elemento di non univoco consenso. La consensus del National Institute of Health suggerisce la ripetizione di uno screening annuale per 4 anni dal momento che un adenoma non funzionante può sviluppare un'autonomia funzionale. Tuttavia è anche stato dimostrato che le alterazioni dell'asse HPA identificate alla diagnosi possono normalizzarsi durante il follow-up. E' inoltre raccomandata la ripetizione della TAC dopo 3-6 mesi dalla diagnosi al fine di riconoscere lesioni a rapido accrescimento il cui potenziale di malignità non è stato identificato alla prima valutazione. Successivamente, la TAC può essere ripetuta con intervalli di tempo maggiore⁷. Analoghe considerazioni sono state fornite dalle recenti linee guida AACE/AAES⁸. Tuttavia, poiché la trasformazione di una lesione surrenalica benigna in maligna è estremamente rara e il pattern secretivo è piuttosto variabile, un

recente lavoro ha concluso che, sulla base delle attuali evidenze, il follow-up delle masse surrenaliche di riscontro occasionale inizialmente definite benigne e non funzionanti non determina significativi benefici clinici e conferisce un non irrilevante rischio aggiuntivo neoplastico da radiazioni.

Bibliografia

1. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *End Rev* 2004; 25:309-40.
2. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601-10.
3. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 539-46.
4. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:298-302.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:637-44.
6. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138:424-9.
7. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009; 15: 450-3.
8. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69:487-500.
9. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:998-1003.
10. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2237-41.