

## Le masse incidentali del surrene

L. Barzon, F. Fallo, N. Sonino, M. Boscaro

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

L'impiego diffuso di tecniche di diagnostica per immagini ad alta risoluzione (ecografia, TAC, RMN) ha portato alla frequente scoperta casuale di masse surrenaliche apparentemente asintomatiche (incidentalomi surrenalici). La prevalenza degli incidentalomi surrenalici è stimata intorno al 5% nelle casistiche radiologiche e al 2-8% nella casistiche autoptiche (1,2).

Nella maggior parte dei casi l'incidentaloma surrenalico è un adenoma corticale non secernente, ma talvolta può rappresentare un tumore maligno primitivo o metastatico, o nascondere una lieve ipersecrezione ormonale (Tabella I). Sono proprio queste forme più rare che devono essere attentamente valutate e riconosciute, in quanto necessitano di un trattamento chirurgico o medico appropriato. Anche se vari Autori hanno proposto protocolli diagnostico-terapeutici, la pratica clinica è in realtà alquanto varia e tuttora controversa (1). Di fronte ad una massa surrenalica riscontrata occasionalmente bisogna sempre considera-

re il rischio di morbilità e mortalità dovute all'ipersecrezione ormonale o alla presenza di un tumore maligno, l'utilità della diagnosi precoce e del trattamento di pazienti asintomatici, il rapporto costi-beneficio nella gestione di una patologia di cui ancora si sa poco, ed, infine, il rischio di ricorrere ad indagini e cure eccessive a causa dell'ansia che questa patologia può suscitare nel paziente e nel medico.

L'esperienza maturata nel nostro Centro su diagnosi e follow-up di un'ampia casistica di pazienti con incidentaloma surrenalico ci ha permesso di delineare delle linee guida per l'approccio diagnostico-terapeutico a questa patologia (1).

### Diagnosi differenziale

**Anamnesi ed esame obiettivo.** Anche se l'incidentaloma è, per definizione, una massa clinicamente si-

Tabella I. Diagnosi differenziale dell'incidentaloma surrenalico (1)

| Etiologia  | Prevalenza % |
|--|--------------|
| <i>Tumori corticosurrenalici</i>   | 39-94        |
| Adenoma  | 7-17         |
| Iperplasia nodulare  | 1-25         |
| Carcinoma  |              |
| <i>Tumori della midollare surrenalica</i>  | 1.5-23       |
| Feocromocitoma   | 0-6          |
| Ganglioneuroma   | raro         |
| Ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, carcinoma   |              |
| <i>Altri tumori surrenalici:</i>   | 7-15         |
| Mielolipoma  | 0-11         |
| Lipoma   | raro         |
| Linfoma, emangioma, angiomiolipoma, amartoma, liposarcoma, mioma, fibroma, neurofibroma, teratoma                  |              |
| <i>Cisti e pseudocisti</i>   | 4-22         |
| <i>Ematoma ed emorragia</i>  | 0-4          |
| <i>Infezioni, granulomatosi</i>  | raro         |
| <i>Metastasi</i> (mammella, rene, polmone, ovaio, melanoma, linfoma, leucemia)                                     | 0-21         |
| <i>Masse pseudosurrenaliche</i> (stomaco, pancreas, rene, fegato, linfonodi, lesioni vascolari, artefatti tecnici) | 0-10         |

lente, l'anamnesi personale e l'esame obiettivo possono essere utili per identificare sindromi eredo-familiari associate ad patologie surrenaliche, tra cui le neoplasie endocrine multiple tipo 1 e tipo 2, la sindrome di von Hippel-Lindau, l'iperplasia surrenalica congenita. Particolare attenzione andrà posta inoltre alla presenza di obesità centrale, ipertensione arteriosa, diabete mellito, irsutismo, e altri segni o sintomi di iperfunzione surrenalica.

**Valutazione ormonale.** Gli incidentalomi surrenalici, pur essendo per definizione clinicamente silenti, possono talvolta presentare alterazioni endocrine dovute ad ipersecrezione di glucocorticoidi, mineralcorticoidi o catecolamine, associate ad una significativa morbidità. E' pertanto importante un attento studio endocrinologico della funzione della corticale e della midollare surrenalica con determinazioni ormonali basali e dopo stimolo dinamico.

**Asse ipotalamo-ipofisi-surrene.** Anche se i dosaggi ormonali in condizioni basali sono normali nella maggior parte dei pazienti con incidentaloma surrenalico, un discreto numero di pazienti presenta anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Queste anomalie variano dalla lieve alterazione di un singolo test alla condizione cosiddetta di "sindrome di Cushing subclinica", caratterizzata da un lieve ipercorticismo, tale però da non produrre un quadro clinico manifesto.

Bassi livelli di ACTH sono presenti nel 5-34% dei casi, alterazioni del ritmo circadiano del cortisolo nel 8-20%, elevati livelli di cortisolo libero urinario e plasmatico nel 0-21% e 0-12% rispettivamente, ridotta risposta dell'ACTH allo stimolo con CRH nel 5-33%, mancata soppressione del cortisolo dopo test con basse dosi di desametazone nel 12-20% (3-7). Frequente è il riscontro di bassi livelli di DHEA-S (30-87%) e di un'esagerata risposta del 17-OH progesterone allo stimolo con ACTH (20-70% dei casi). Recenti dati in letteratura hanno dimostrato che l'iper-risposta del 17-OH progesterone rappresenta una conseguenza dell'alterata steroidogenesi intratumorale e solo in rari casi riflette un difetto enzimatico congenito della steroidogenesi (iperplasia surrenalica congenita da deficit della 21-idrossilasi) (8-10).

La sindrome di Cushing subclinica, osservata nel 5-14% dei pazienti con incidentaloma surrenalico, è caratterizzata da valori di cortisolo libero urinario lievemente elevato, ritmo circadiano del cortisolo assente, incompleta soppressione del cortisolo dopo basse dosi di desametazone, ACTH basso e/o non responsivo allo stimolo con CRH. L'alterazione di almeno due di questi test (soprattutto cortisolo libero urinario elevato e cortisolo non sopprimibile da 1 mg di desametazone) viene indicata da molti Autori come criterio diagnostico della Sindrome di Cushing subclinica (4-7). Pur non avendo le stigmati tipiche dell'ipercorticismo, questi pazienti presentano spes-

so ipertensione, diabete mellito o intolleranza glucidica, obesità ed alterazioni del metabolismo osseo (4-7,11-14). Alla scintigrafia corticosurrenalica si osserva una captazione del radiocolesterolo esclusiva da parte della massa con soppressione del surrene controlaterale (6). La rimozione chirurgica della massa può essere complicata da insufficienza surrenalica nel 18-20% dei casi, per cui raccomandiamo la somministrazione ai pazienti a rischio di corticosteroidi nel periodo peri-operatorio.

Il dosaggio di androgeni, tra cui il DHEA-S, ed estrogeni può essere utile per identificare i rari casi di tumori secernenti ormoni sessuali, che spesso possono nascondere una forma maligna.

**Asse renina-angiotensina-aldosterone.** La prevalenza dell'adenoma di Conn in casistiche di incidentalomi surrenalici è del 1,5-3%. La misurazione della pressione arteriosa ed il dosaggio del potassio sono dei test di screening semplici, sufficienti per identificare casi di iperaldosteronismo primitivo, anche se la restrizione sodica può mascherare una ipopotassiemia. I pazienti ipertesi con alcalosi ipokaliemica andranno ulteriormente studiati con dosaggi dell'attività reninica plasmatica (PRA) e dell'aldosterone plasmatico. Un rapporto aldosterone/PRA elevato ( $> 50 \text{ ng/dL vs ng/ml/h}$ ) è diagnostico di iperaldosteronismo primitivo (15). Utile è anche il test di soppressione della secrezione di aldosterone con carico salino (2 litri di soluzione fisiologica in 4 ore e.v.). Una concentrazione plasmatica di aldosterone superiore a 6 ng/dL alla fine dell'infusione è diagnostico di iperaldosteronismo primitivo.

**Midollare surrenalica.** Anche se in casistiche autoptiche la prevalenza di feocromocitomi clinicamente silenti supera il 70%, questa condizione è meno frequente nei pazienti con incidentaloma surrenalico (1,5-11%). In ogni caso, la presenza di un feocromocitoma deve essere sempre esclusa per il rischio di crisi ipertensive, soprattutto nel corso di biopsie o interventi chirurgici. Il dosaggio di catecolamine e/o metanefrine nelle urine delle 24 ore sono test semplici ed affidabili per lo screening del feocromocitoma.

#### **Valutazione radiologica**

La prevalenza di forme maligne fra gli incidentalomi surrenalici varia considerevolmente nelle diverse casistiche. Nei pazienti con incidentaloma surrenalico senza storia recente di neoplasie la prevalenza di tumori maligni primitivi o metastatici è bassa (0-21%), mentre nei pazienti oncologici viene riportata una prevalenza di lesioni metastatiche del 32-73%. Quindi, nei pazienti oncologici, è di primaria importanza escludere la presenza di metastasi surrenaliche, perchè ciò può modificare la stadiazione ed il trattamento della malattia.

Nella diagnosi differenziale di una massa surrenalica silente va considerato anche il carcinoma corticosurrenalico. Si tratta di una neoplasia rara (0,5-1 per

milione di abitanti/anno) dalla prognosi infausta e resistente ai comuni presidi terapeutici (16,17). Nella metà dei casi non presenta ipersecrezione ormonale e si manifesta solo in fase avanzata con una sintomatologia dolorosa addominale aspecifica (16). La frequenza di carcinoma surrenalico fra gli incidentalomi varia considerevolmente nelle differenti casistiche (1,2-25%), raggiungendo l'11% nella nostra esperienza.

Anche se dimensioni della massa e caratteristiche radiologiche non sono criteri di per sè sufficienti a distinguere una lesione benigna da una maligna, le informazioni fornite da TAC e/o RMN possono essere utili per determinare la natura di queste masse.

Nel caso di cisti semplici, emorragie surrenaliche, mielolipomi, un accurato studio morfologico con TAC e RMN è sufficiente per la diagnosi (1).

**Ecografia.** Questa metodica di indagine permette di distinguere masse surrenaliche di diametro superiore a 2 cm, tuttavia ha poca accuratezza nel definire il diametro e le caratteristiche morfologiche della lesione. In casi selezionati può trovare indicazione nel follow-up, soprattutto di masse localizzate nel surrene di destra.

**TAC.** La TAC è la tecnica migliore per lo studio morfologico del surrene, che appare bene delimitato dal grasso perirenale. 18 Masse del diametro di 1 cm vengono identificate con una sensibilità del 100%. Alla TAC gli adenomi corticali sono solitamente piccoli, rotondi, a contorni regolari, omogenei e con scarso *enhancement* dopo somministrazione di mezzo di contrasto (m.d.c.). Per l'elevato contenuto citoplasmatico di lipidi, la densità è bassa e varia da 0 a 30 unità Hounsfield. I carcinomi corticosurrenalici sono invece tipicamente di grandi dimensioni, con contenuto disomogeneo per la presenza di aree di necrosi e/o di calcificazioni, presentano un marcato *enhancement* dopo m.d.c. (16,18-20). Spesso sono presenti metastasi loco-regionali e segni di infiltrazione nelle strutture adiacenti. Le metastasi surrenaliche appaiono come masse solide di dimensioni variabili, con aree centrali necrotiche o emorragiche, spesso bilaterali. Anche se spesso l'aspetto radiologico è aspecifico e le dimensioni sono sovrapponibili a quelle di un adenoma, un diametro superiore a 3 cm, margini irregolari, invasione di strutture adiacenti, densità disomogenea, *enhancement* marcato ed irregolare dopo m.d.c. sono segni suggestivi di metastasi (18).

Il feocromocitoma surrenalico misura solitamente 2-5 cm, appare alla TAC come una massa rotondeggiante od ovalare della densità dei tessuti molli, spesso con necrosi centrale e forte *enhancement* dopo m.d.c.

**RMN.** L'adenoma surrenalico presenta caratteristiche di segnale simili a quelle del surrene normale, che appare ipointenso rispetto al fegato nelle immagini T1-pesate ed ipo- o isointenso rispetto al fegato in quelle T2-pesate. Le metastasi appaiono general-

mente più intense nelle immagini T2-pesate rispetto alle lesioni benigne, anche se, in realtà, esiste una sovrapposizione significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'intensità di segnale. Lo studio RMN in "*chemical shift*" può essere utile per distinguere adenomi da metastasi grazie al diverso contenuto di lipidi. Una caduta di intensità di segnale in *chemical shift* è diagnostica di adenoma surrenalico con un'accuratezza del 96-100% (21,22). Metastasi da epatocarcinoma, carcinoma renale, liposarcoma ed, in alcuni casi, carcinoma corticosurrenalico possono avere un alto contenuto lipidico e quindi dare risultati falso-negativi. D'altro canto, adenomi funzionanti come gli aldosteronomi, che contengono pochi lipidi, possono dare immagini falso-positive. Alla RMN i carcinomi generalmente mostrano un'elevata intensità di segnale nelle immagini T1- e T2-pesate per la presenza di emorragia e necrosi. Dopo m.d.c., presentano un *enhancement* periferico con ipoperfusione centrale. Lo studio con immagini coronali e sagittali può essere utile per valutare l'invasione locale. Il feocromocitoma, infine, mostra tipicamente un segnale isointenso rispetto al fegato nelle immagini T1-pesate ed iperintenso in quelle T2-pesate, dove appare spesso disomogeneo per la presenza di aree cistiche, necrosi e fibrosi. Dopo gadolinio mostra un rapido *enhancement*.

**Scintigrafia surrenalica.** La scintigrafia corticosurrenalica con radiocolesterolo permette uno studio non solo morfologico, ma anche funzionale delle lesioni surrenaliche. Gli adenomi surrenalici funzionanti e non-funzionanti captano il radiocolesterolo, mentre tumori surrenalici maligni primitivi o metastatici appaiono come nodi "freddi" alla scintigrafia. L'incidentaloma surrenalico può presentare diversi quadri scintigrafici, in relazione alla sua natura e stato funzionale: 1) quadro concordante, con captazione del radiofarmaco esclusiva o prevalente da parte della massa evidenziata con tecnica di imaging morfologico; 2) quadro discordante, con captazione assente o francamente ridotta da parte della massa rispetto al surrene controlaterale; 3) quadro simmetrico, con normale captazione surrenalica bilaterale. Nel caso di incidentalomi bilaterali, i quadri scintigrafici comprendono: captazione simmetrica, captazione asimmetrica e non visualizzazione (6,23).

Il riscontro di un quadro concordante, indice della presenza di tessuto surrenalico funzionante, è diagnostico di adenoma/iperplesia surrenalica con una sensibilità e specificità del 93% e 100%, rispettivamente. Un quadro discordante orienta invece per una lesione maligna primitiva o secondaria o per processi occupanti spazio, quali emorragie, cisti, calcificazioni, mielolipomi, lesioni di natura infiammatoria od infiltrativa che hanno sostituito completamente il parenchima surrenalico (sensibilità e specificità del 100%). Il quadro simmetrico è associato di solito o a lesioni che non sono di pertinenza surrenalica ma che appaiono tali alla TAC/RMN (mas-

se pseudo-surrenaliche) o a formazioni di dimensioni inferiori al potere di risoluzione della scintigrafia (circa 2 cm) (6,23).

Oltre alla diagnosi differenziale tra masse benigne e maligne, la scintigrafia surrenalica è utile per lo studio funzionale delle lesioni surrenaliche. Un nostro studio condotto su oltre 200 casi di incidentaloma surrenalico ha evidenziato una relazione tra quadro scintigrafico e funzione endocrina degli adenomi surrenalici. L'entità della lateralizzazione del pattern scintigrafico correlava infatti con il grado di autonomia funzionale del nodo surrenalico.(24) Inoltre, dal follow-up dei nostri pazienti, è emerso che i pazienti con quadro scintigrafico concordante, con esclusiva captazione del radiofarmaco da parte della massa e soppressione del surrene controlaterale, sono a rischio di sviluppare nel tempo una sindrome di Cushing subclinica o, addirittura, una sindrome di Cushing conclamata (24).

Nel caso di masse surrenaliche bilaterali, la scintigrafia può fornire informazioni sulla natura e lo stato funzionale di ciascun surrene. Nella nostra esperienza questa metodica è stata particolarmente utile nell'identificazione preoperatoria di un adenoma di Cushing (6) ed di un aldosteronoma (25) associati a nodi non funzionanti nel surrene controlaterale.

Se si sospetta la presenza di un feocromocitoma, la scintigrafia con <sup>131</sup>I o <sup>123</sup>I-meta-iodo-benzil-guanidina (MIGB), grazie alla elevata specificità, ne può confermare la diagnosi.

#### **Citologia con ago sottile**

Il quadro citologico dell'adenoma surrenalico può essere indistinguibile da quello del carcinoma. Inoltre, altre neoplasie come il carcinoma renale possono porre problemi di diagnosi differenziale con il carcinoma corticosurrenalico. La citologia con ago sottile presenta quindi dei limiti nella diagnosi differenziale dei tumori surrenalici primitivi, ma la sua utilità è comunemente riconosciuta nel sospetto di lesioni metastatiche. In questi ultimi casi l'accuratezza diagnostica di questa metodica, in mani esperte, raggiunge il 75-80% (26). Non bisogna dimenticare, comunque, il rischio di complicanze (2,5-12,7% dei casi), quali dolore, pneumotorace, ematoma epatico o renale, emorragia retroperitoneale, pancreatite e, nel caso di un feocromocitoma misconosciuto, crisi ipertensive ed emorragie retroperitoneali anche fatali.

#### **Follow-up dell'incidentaloma surrenalico**

I pazienti con incidentaloma surrenalico devono essere sottoposti a periodici controlli radiologici ed ormonali. Anche se non è ancora ben chiaro quali siano le indagini più appropriate e a che intervalli di tempo debbano essere condotte, la maggior parte degli Autori consiglia una rivalutazione dopo 6-12 mesi dalla diagnosi e successivamente ogni 1 o 2 anni (1).

Poco si sa sulla storia naturale dell'incidentaloma surrenalico ed il rischio di progressione verso un'ipersecrezione ormonale o una forma maligna. Dagli studi in letteratura (27) e dalla nostra esperienza (24), sembra che la maggior parte delle masse surrenaliche classificate come benigne e non ipersecerenti alla diagnosi rimangano tali nel tempo. Alcuni casi sviluppano un'iperfunzione endocrina e/o mostrano un aumento delle dimensioni della massa, con una frequenza variabile (0-16% e 0-11%, rispettivamente) nelle diverse casistiche (1).

La storia naturale della sindrome di Cushing subclinica è ancora incerta e non è ben chiaro il rischio di progressione verso una sindrome di Cushing franca (4, 12, 24) Terzolo e coll. (12) hanno riportato una normalizzazione della funzione endocrina nel 50% dei pazienti con sindrome di Cushing subclinica, mentre nessuno sviluppava una malattia conclamata. Nella nostra esperienza (24) ed in quella di altri (28), invece, le alterazioni endocrine persistevano durante il follow-up, inoltre alcuni pazienti svilupparono una sindrome clinica (ipercorticismo, feocromocitoma) (24, 28, 29)

Anche il rischio di progressione maligna sembra estremamente basso. Non ci risulta che sia stato descritto finora alcun caso in letteratura. Un lieve aumento delle dimensioni del tumore o la comparsa di una massa nel surrene controlaterale si osservano spesso negli incidentalomi benigni e non necessariamente sono un indice di malignità (5, 24, 27, 28). Talvolta si può osservare anche una riduzione del diametro della massa (24, 28)

Un follow-up longitudinale di oltre 10 anni condotto su una casistica numerosa di incidentalomi surrenalici ci ha permesso di identificare i fattori di rischio di iperfunzione o aumento di dimensioni della massa. (24). endocrine alla diagnosi risultava predittiva di ingrandimento della massa, mentre diametro della lesione superiore a 3 cm e quadro scintigrafico di captazione esclusiva da parte della massa erano associati ad un maggior rischio di sviluppare nel tempo un'iperfunzione surrenalica (24).

#### **Algoritmo diagnostico-terapeutico**

Un approccio multidisciplinare, comprendente screening ormonale, valutazione radiologica e scintigrafia permette di determinare la natura e la funzione di una massa surrenalica nella maggior parte dei casi.

La valutazione radiologica con TAC e/o RMN fornisce parametri utili all'identificazione di forme maligne (dimensioni, margini irregolari, contenuto disomogeneo, *enhancement* dopo m.d.c.). Masse di dimensioni superiori ai 4 cm o sospette dovrebbero essere rimosse chirurgicamente. L'esame citologico dovrebbe essere riservato ai pazienti affetti da neoplasie maligne extra-surrenaliche.

Lo screening ormonale da noi consigliato (Tabella II) comprende dosaggi di cortisolo libero urinario delle 24 h, cortisolo plasmatico basale e dopo soppressione con 1 mg di desametasone *overnight*, ACTH, DHEA-S, catecolamine e/o metanefrine urinarie delle 24 h, inoltre ACTH test per cortisolo e 17OH-progesterone e, nei pazienti ipertesi, valutazione del rapporto aldosterone/PRA. Quando confermata da test di secondo livello, la presenza di un'ipersecrezione ormonale rappresenta un'indicazione all'intervento chirurgico.

La scintigrafia surrenalica con radiocolesterolo è un utile strumento diagnostico per distinguere le lesioni benigne (captazione concordante) da quelle maligne (captazione discordante) e per riconoscere quelle a rischio di iperfunzione.

Gli incidentalomi surrenalici non ipersecernenti e di dimensioni inferiori a 4 cm dovrebbero essere periodicamente controllati. Particolare attenzione andrà posta a quelli con fattori di rischio di progressione della lesione surrenalica, per i quali si effettueranno controlli ormonali e morfologici a 6 mesi dalla diagnosi e poi annualmente per 3-4 anni.

## Bibliografia

- Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 2000; 163: 398.
- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460.
- Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323:1401.
- Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Wienkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 826.
- Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1532.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macrì C et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 55.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al on behalf of the Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637.
- Toth M, Racz K, Glaz E. Increased plasma 17-hydroxyprogesterone response to ACTH in patients with nonhyperfunctioning adrenal adenomas is not due to a deficiency in 21-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3756.
- Beuschlein F, Schulze E, Mora P, Gensheimer HP, Maser-Gluth C, Allolio B et al. Steroid 21-hydroxylase mutations and 21-hydroxylase messenger ribonucleic acid expression in human adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2585.
- Jaresch S, Kornelu E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 685.
- Charbonnel B, Chatal JF and Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with 'pre-Cushing's syndrome' exist? *J Nucl Med* 1981; 22: 1059.
- Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 89.
- Osella G, Terzolo M, Reimondo G, Piovesan A, Pia A, Termine A, et al. Serum markers of bone and collagen turnover in patients with Cushing's syndrome and in subjects with adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3303.
- Fernandez-Real JM, Richart Engel W, Simò R, Salinas I, Webb SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 53.
- McKenna TJ, Sequera SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone access including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 952.
- Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. *Oncology* 1997; 54: 490.
- Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Comment - Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1488.
- Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Korobkin M, Quint LE. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 1992; 184: 1.
- Dunnick NR, Heaston D, Halvorsen R, Moore AV, Korobkin M. CT appearance of adrenal cortical carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 978.
- Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary adrenocortical carcinoma. CT evaluation with clinical correlation. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 531.
- Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, Petersen RO, Miettinen MM. Benign cortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* 1992; 185: 345.
- Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;197: 411.
- Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Glazer GM, Bree RL, Arcomano MA, et al. Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med* 1994; 35: 1145.
- 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.
- Fallo F, Barzon L, Boscaro M, Sonino N. Coexistence of aldosteronoma and contralateral nonfunctioning adrenal adenoma in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1997;10: 476.
- Silverman SG, Mueller PR, Pinkney LP, Koenker RM, Seltzer SE. Predictive value of image-guided

- adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. *Radiology* 1993; 187: 715.
27. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg* 1998; 22: 599.
28. Jockenhovel F, Kuck W, Hauffa B, Reinhardt W, Benker G, Lederbogen S, et al. Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumors (incidentalomas). *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 331.
29. Hensen J, Buhl M, Bahr V, Oelkers W. Endocrine activity of the "silent" adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 608.

Figura 1. Algoritmo diagnostico terapeutico dell'incidentaloma surrenalico

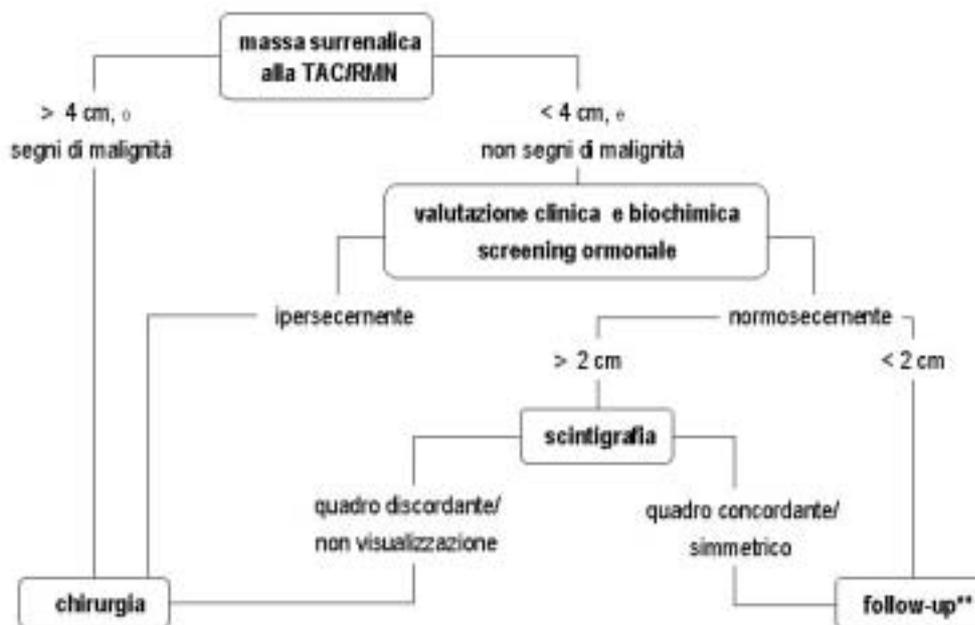


Tabella II. Studio ormonale dell'incidentaloma surrenalico

| Condizione di ipersecrezione ormonale | Prevalenza % | Test di screening   |
|---------------------------------------|--------------|---|
| Ipercortisolismo                      | 5-14         | cortisolo libero urinario<br>ACTH<br>ritmo del cortisolo<br>dest di soppressione con 1 mg di desametazone |
| Iperaldosteronismo                    | 1,5-3,3      | Potassio<br>Rapporto aldosterone/PRA  |
| Iperplasia surrenalica congenita      | rara         | ACTH test   |
| Virilizzazione                        | 0-11         | DHEA-S, testosterone  |
| Feminizzazione                        | rara         | estradiolo  |
| Feocromocitoma                        | 1,5-11       | catecolamine/metanefrine urinarie   |