



Incidentalom nadledvičnice – prava narava, razkrita zaradi težjega poteka covid-19

Adrenal incidentaloma – the true nature unmasked by severe Covid-19

Zala Roš,¹ Tomaž Kocjan^{2,3}

Izveček

Incidentalom nadledvičnice je sprememba brez simptomov, naključno odkrita pri slikovnih preiskavah zaradi razlogov, ki ne vključujejo bolezni nadledvičnic. Njihova prevalenca strmo narašča na račun vedno večjega števila opravljenih slikovnih preiskav. Pretežno gre za benigne, hormonsko neaktivne adenome. Ob odkritju incidentaloma moramo razlikovati med benignimi in malignimi spremembami ter ugotoviti morebitno hormonsko aktivnost. Sodobno obravnavo incidentalomov predstavlja na izjemnem kliničnem primeru bolnice z drobnim incidentalomom leve nadledvičnice. Kljub visoki gostoti na nativni računalniški tomografiji (CT) smo na podlagi izplavljanja kontrasta v skladu s takratno prakso spremembo označili za benigno in odsvetovali nadaljnje morfološko spremljanje. Kljub temu je bolnica v naslednjih letih zaradi različnih zdravstvenih težav opravila več slikovnih preiskav, vendar spremembe velikosti tumorja ni bilo. Šele 6 let od odkritja so zaradi posledic covid-19 svetovali CT prsnega koša, ki je razkril izrazito rast tumorja. Bolnico smo napotili na levostransko laparoskopsko adrenalektomijo. Patohistološko je bil potrjen karcinom skorje nadledvične žleze, zato smo uvedli adjuvantno adrenolitično zdravljenje z mitotanom. Incidentalomi nadledvičnic so pretežno benigni in klinično nepomembni, včasih pa lahko ogrozijo življenje. Zato je pomembno, da jih obravnavamo v skladu s predstavljenimi smernicami. V izjemnih primerih z atipičnim potekom, kot je bilo pri naši bolnici, bo za ugoden razplet ključna obravnava znotraj interdisciplinarnega tima.

Abstract

An adrenal incidentaloma is an asymptomatic lesion incidentally detected on imaging for reasons other than adrenal disease. Their prevalence is rising sharply due to the increasing number of imaging studies performed. These are predominantly benign, hormonally inactive adenomas. When an incidentaloma is detected, it is necessary to differentiate between benign and malignant lesions and to identify any hormonal activity. We present the modern management of incidentalomas by means of an exceptional clinical case of a female patient with a tiny incidentaloma of the left adrenal

¹ Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Zala Roš, e: ros.zala@gmail.com

Ključne besede: incidentalom; nadledvičnica; karcinom; računalniška tomografija; mitotan

Key words: incidentaloma; adrenal gland; carcinoma; computerized tomography; mitotane

Prispelo / Received: 10. 10. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 17. 12. 2023

Citirajte kot/Cite as: Roš Z, Kocjan T. Incidentalom nadledvičnice – prava narava, razkrita zaradi težjega poteka covid-19. Zdrav Vestn. 2024;93(5–6):198–206. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3504>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

gland. Despite a high density on native computed tomography (CT), the lesion was considered benign based on contrast washout, and further morphological follow-up was deemed unnecessary in accordance with the practice at the time. Nevertheless, the patient underwent several imaging examinations in the following years, due to various health problems, but there was no change in tumour size. Only six years after the discovery, a chest CT was advised due to the consequences of COVID-19, which revealed a marked tumour growth. The patient was referred for left-sided laparoscopic adrenalectomy. Adrenocortical carcinoma was confirmed pathohistologically and adjuvant adrenolytic therapy with mitotane was instituted. Adrenal incidentalomas are predominantly benign and clinically insignificant but can sometimes be life-threatening, so it is important to manage them according to the guidelines presented. In exceptional cases with an atypical course, as in our patient, management by an interdisciplinary team will be crucial for a favourable outcome.

1 Uvod

Incidentalom nadledvičnice je sprememba brez simptomov, ki jo odkrijemo naključno pri slikovnih preiskavah, opravljenih zaradi razlogov, ki ne vključujejo bolezni nadledvičnih žlez (1). Prevalenca naključno odkritih tvorbo v nadledvičnicah je 4–10 % in še narašča na račun vedno večjega števila opravljenih slikovnih preiskav (2). Incidentalomi so pogostejši pri starejših bolnikih. Mediana starosti ob diagnozi je 62 let. Približno enako pogosti so pri moških (45 %) in ženskah (55 %). Pri otrocih so zelo redki, saj se le 1 % vseh tumorjev nadledvičnic pojavi pri mlajših od 18 let (1,3). Razvrstitev incidentalomov glede na etiologijo in prevalenco prikazuje **Tabela 1**.

Smernice Evropskega endokrinološkega združenja priporočajo, da pri vseh novo odkritih incidentalomih nujno ločimo med benignimi in malignimi sprememba-mi ter ugotovimo, ali je tumor hormonsko aktiven (4,5).

Tabela 1: Etiologija in prevalenca incidentalomov nadledvičnih žlez. Povzeto po Fassnacht, et al., 2023 (4).

Adenom skorje nadledvičnice ali makronodularna bilateralna hiperplazija (80–85 %)
<ul style="list-style-type: none"> • brez hormonske aktivnosti (40–70 %), • blago avtonomno izločanje kortizola (MACS) (20–50 %), • primarni aldosteronizem (2–5 %), • Cushingov sindrom (1–4 %).
Druge benigne spremembe
<ul style="list-style-type: none"> • mielolipom (3–6 %), • ciste in psevdociste (1 %), • ganglionevrom (1 %), • švanom (< 1 %), • hematom (< 1 %).
Ostali tumorji
<ul style="list-style-type: none"> • feokromocitom (1–5 %); • karcinom skorje nadledvičnice (0,4–4 %); • druge maligne spremembe; večinoma zasevki (3–7 %).

Legenda: MACS – blago avtonomno izločanje kortizola (*angl.* mild autonomous cortisol secretion).

Za ugotavljanje narave spremembe so ključne slikovne preiskave (1,4,5).

Glede na priporočila je slikovna preiskava izbire CT nadledvičnih žlez brez kontrasta oz. nativno (4). Pri slikanju smo pozorni na velikost tumorja, enostranskost ali obojestranskost sprememb, homogenost ali heterogenost tumorske strukture, vsebnost maščobe in znake lokalnega napredovanja (1). Homogene, maščobno bogate spremembe z gostoto ≤ 10 Hounsfieldovih enot (HE) pri bolnikih brez znane zgodovine rakavih bolezni označimo za benigne (4). Specifičnost oz. občutljivost gostote tumorjev ≤ 10 HE za ugotavljanje benignosti sta 71–79 % oz. 96–98 % (6). Nadaljnje slikovne preiskave v takih primerih niso potrebne (4).

CT z izplavljanjem kontrasta temelji na razliki v prekrvitvi in prepustnosti žil benignih in malignih sprememb. Vse spremembe hitro kopičijo kontrast, vendar ga adenomi zaradi povečane prepustnosti žilja praviloma izločijo hitreje kot malignomi (7). CT posnamemo pred dajanjem kontrastnega sredstva ter nato še dvakrat, in sicer 1 minuto in 10–15 minut po vnosu (2). Na podlagi maksimalnega kopičenja in hitrosti izločanja izračunamo vrednosti absolutnega in relativnega izplavljanja kontrastnega sredstva. Vrednosti absolutnega izplavljanja >60 % in relativnega izplavljanja >40 % naj bi govorile v prid benignosti spremembe (5), čeprav nekateri menijo, da v obravnavi incidentalomov nadledvičnice nimata dodane vrednosti (8).

Za razlikovanje med benignimi in malignimi incidentalomi lahko uporabimo tudi MRI s tehniko kemičnega premika, pri kateri je ključna razlika v vsebnosti maščobe. Zaradi odsotnosti ionizirajočega sevanja je MRI metoda izbire pri otrocih, ženskah v rodnem obdobju in nosečnicah ter pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in pri posameznikih, alergičnih na ionizirajoča kontrastna sredstva (1,9).

Pri bolnikih z incidentalomi, ki imajo anamnezo rakave bolezni, pri katerih pa sumimo, da bi lahko šlo za zasevke v nadledvičnicah, opravimo pozitronsko emisijsko

tomografijo z ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (^{18}F -FDG PET). Gre za morfološko-funkcijsko nuklearnomedicinsko preiskavo, med katero spremljamo privzem z radioaktivnim izotopom ^{18}F označene fluorodeoksiglukoze v različna tkiva. Višji privzem (*angl.* standardized uptake value, SUV) pomeni večjo presnovno aktivnost celic, kar nakazuje na malignost. Najpogosteje jo uporabljamo v kombinaciji s CT (5,10).

Redko uporabljena metoda pri diagnosticiranju je biopsija spremembe v nadledvičnici, ki pride v poštev le, kadar je izključena hormonska aktivnost (v prvi vrsti feokromocitom), kadar na podlagi ostalih preiskav ni možno zaključiti, da gre za benigno spremembo, in ko bi histološki izvid spremenil klinično obravnavo bolnika. Ob sumu na karcinom skorje nadledvičnice biopsijo odsvetujejo zaradi možnosti razsoja tumorskih celic ob posegu in s tem slabše napovedi izida (4).

Drugi korak pri diagnosticiranju je ugotavljanje hormonske aktivnosti incidentalomov (4,5). Pri tem je treba biti pozoren na stanja, kot so nedavno odkrita arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija, osteoporozna ali srčno-žilni dogodki v preteklosti, saj so ti lahko povezani s hormonsko aktivnostjo tumorja. Še pred testiranjem moramo preveriti, ali bolnik jemlje zdravila, ki bi lahko vplivala na preiskave (npr.

glukokortikoidi). Med telesnim pregledom smo pozorni na telesno zgradbo, vitalne znake, morebitno prisotnost simptomov in znakov čezmerne hormonske aktivnosti ali odpovedi nadledvičnic ter na klinične pojave genetskih sindromov, ki vključujejo bolezni nadledvičnih žlez (1).

Načelno vedno opravimo vsaj 1 mg deksametazoni test za izključitev presežka kortizola. Testiranje opustimo pri starejših bolnikih in bolnikih z več boleznimi, ki imajo morfološko nesumljive incidentalome, če ocenimo, da testiranje ne bi prispevalo k izboljšanju njihovega zdravstvenega stanja. Blago avtonomno izločanje kortizola (*angl.* mild autonomous cortisol secretion, MACS) je najpogostejša hormonska aktivnost incidentalomov, ki jo ugotovimo pri 30–50 % bolnikov. Takšno diagnozo lahko postavimo, če bolnik z incidentalomom nadledvičnih žlez nima kliničnih značilnosti Cushingovega sindroma, ima pa patološki rezultat deksametazonskega testa z 1 mg (kortizol po testu znaša > 50 nmol/L). Ostale preiskave opravimo le, če so za to prisotne ustrezne indikacije (1,4). Hormonsko testiranje incidentalomov z indikacijami in patološkimi vrednostmi testov je prikazano v Tabeli 2.

Kirurško zdravljenje predlagamo bolnikom s hormonsko aktivnimi tumorji in/ali s sumom na maligno

Tabela 2: Hormonsko testiranje incidentalomov nadledvičnice. Povzeto po Fassnacht, et al., 2023 (4).

	Preiskava	Indikacija	Patološki izvid
Cushingov sindrom, MACS	(kratki) supresijski test z 1 mg deksametazona	vsi bolniki*	serumski kortizol po testu > 50 nmol/L
Feokromocitom	kateholamini, metanefrini, normetanefrini v 24-urnem urinu in/ali metanefrini ter normetanefrini v plazmi	brez značilnosti benignega adenoma	glede na laboratorij
Primarni aldosteronizem	razmerje med aldosteronom in PRA	hipertenzija in/ali nepojasnjena hipokaliemija	razmerje med aldosteronom (pmol/L) in PRA ($\mu\text{g/L/h}$) > 1000 , ob tem aldosteron ≥ 300 pmol/L
Androgenizacija in feminizacija	DHEA-S, androstendion, 17-OHP, testosteron (ženske), estradiol (moški, ženske po menopavzi)	sum na adrenokortikalni karcinom, klinični znaki androgenizacije ali feminizacije	glede na laboratorij
Obojestranski tumorji ali obojestranska hiperplazija (brez MACS)	17-OHP	sum na kongenitalno adrenalno hiperplazijo	glede na laboratorij
Odpoved nadledvičnic	hitri test z 1 μg ACTH i.v.	obojestranske sumljive spremembe (zasevki, limfom, krvavitev, infiltracija)	serumski kortizol po testu < 500 nmol/L

Legenda: * – pri starejših in bolniki z več boleznimi lahko preiskavo opustimo, če incidentalom ni sumljiv; MACS – blago avtonomno izločanje kortizola (*angl.* mild autonomous cortisol secretion); PRA – plazemska reninska aktivnost; DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat; 17-OHP – 17-hidroksiprogesteron; ACTH – adrenokortikotropni hormon.

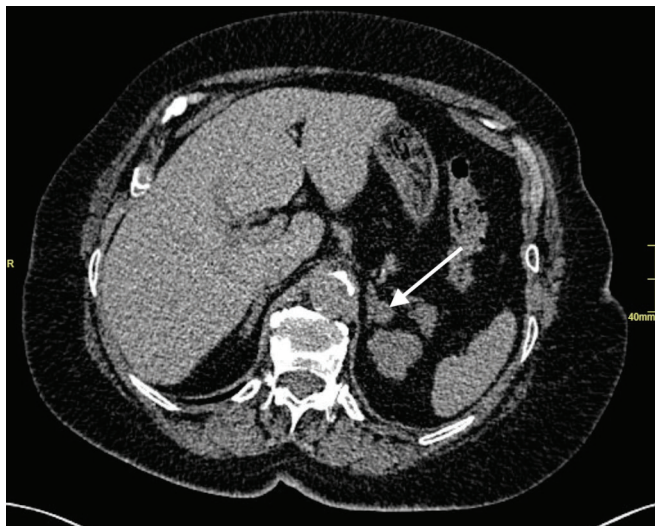
spremembo. V prvo skupino sodijo bolniki s feokromocitomom, Cushingovim sindromom, primarnim aldosteronizmom (ob potrjenem enostranskem izločanju s selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven) in MACS (po presoji interdisciplinarnega konzilija), pri katerih je zdravljenje izbire enostranska laparoskopska adrenalektomija. Enak minimalno invazivni pristop pride v poštev pri sumu na adrenokortikalni karcinom brez lokalnega razsoja, ki meri do 6 cm. Pri tumorjih velikosti nad 6 cm ali z znaki lokalno invazivne rasti ter pri zasevkih v nadledvičnico opravimo klasično adrenalektomijo. Pri bolnikih z neopredeljenimi tumorji nadledvičnic, pri katerih se za kirurško zdravljenje ne odločimo, čez 6–12 mesecev ponovimo CT brez kontrasta ali MRI za izključitev rasti tumorja. V primeru povečanja spremembe za več kot 20 % ob povečanju premera za vsaj 5 mm se odločimo za minimalno invazivno kirurško zdravljenje, v nasprotnem primeru pa za ponovno slikanje čez 6–12 mesecev. Ponovne hormonske preiskave opravimo le pri bolnikih z novo nastalimi znaki hormonske aktivnosti in/ali s poslabšanjem pridruženih bolezni (4,5).

2 Prikaz primera

Takrat 74-letna bolnica, dolgoletna kadilka, ki se je zdravila zaradi arterijske hipertenzije, ishemične bolezni srca, periferne arterijske okluzivne bolezni, paroksizmalne atrijske fibrilacije, kronične obstruktivne pljučne bolezni, kronične ledvične bolezni 3. stopnje, osteoporoze in hipotiroze po terapevtskem odmerku radiojoda, je avgusta 2014 opravila CT prsnih organov zaradi suma na infiltrat v levem spodnjem pljučnem režnju. Sumljivih sprememb v pljučih ni bilo, naključno so odkrili le 14 mm veliko okroglasto zadebelitev v levi nadledvični žlezi, ki je ni bilo moč natančno opredeliti. V endokrinološki ambulanti junija 2015 so bili kateholamini in presnovki v 24-urnem urinu negativni, supresija po deksametazonskem testu popolna, pozitiven je bil le presejalni test na primarni aldosteronizem (aldosteron 0,46 nmol/L, plazemska reninska aktivnost – PRA pod 0,07 $\mu\text{g/L/h}$).

CT trebuha po ustreznem protokolu je v levi nadledvični žlezi potrdil 14 x 12 x 13 mm veliko okroglasto dobro omejeno spremembo in ob njej še drobno spremembo velikosti 6 mm. Gostota večje spremembe nativno je bila 23 HE z absolutnim izplavljanjem kontrasta 84 % in relativnim izplavljanjem 71 %, gostota manjše pa 20 HE z absolutnim izplavljanjem 67 % in relativnim izplavljanjem 43 %. Po mnenju radiologa sta imeli obe spremembi značilnosti adenoma (Slika 1).

Konec istega leta opravljeni obremenitveni test s



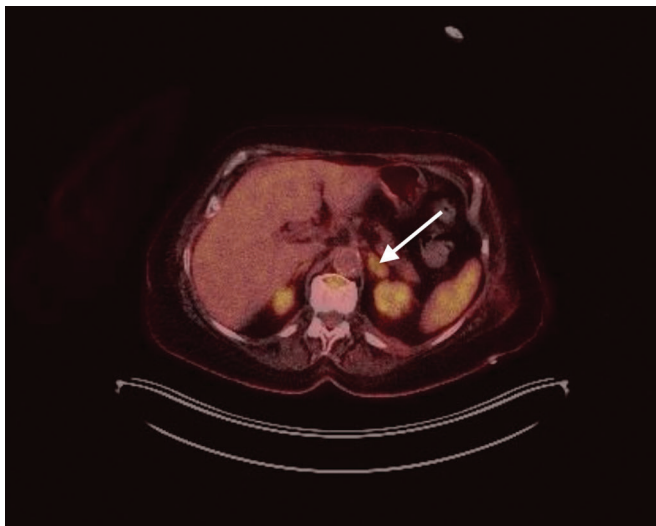
Slika 1: Incidentalom leve nadledvičnice (puščica) – računalniška tomografija po protokolu za nadledvičnice, nativni posnetek (2015).

Vir: arhiv slikovnih preiskav UKC Ljubljana.

fiziološko raztopino v ležečem položaju je dopuščal možnost blagega primarnega aldosteronizma (aldosteron po testu 0,19 nmol/L; pozitiven izvid nad 0,14 nmol/L). Svetovano je bilo usmerjeno zdravljenje s spironolaktonom. Ker naj bi bili drobni spremembi na levi nadledvičnici benigni, nadaljnega morfološkega sledenja niso priporočili.

Kljub temu so v letu 2019 pri bolnici napravili 2 urgentna CT trebuha zaradi suma na akutni abdomen. Protokol preiskave ni bil ustrezen za natančno oceno, velikost obeh sprememb na levi nadledvični žlezi pa se ni bistveno spremenila. Zaradi hipervaskularnosti večjega tumorja so posumili na feokromocitom in svetovali dodatno opredelitev z ^{18}F -FDG PET-CT, pri katerem sta bili obe spremembi le blago presnovno aktivni (maksimalni SUV 4,3) in ocenjeni kot verjetno benigni (Slika 2). Priporočeni kontrolni CT trebuha po ustreznem protokolu ni bil opravljen zaradi epidemije.

Bolnica je oktobra 2020 prebolela težjo obliko covid-19 (*angl.* coronavirus disease 2019). Ostale so težave z dihanjem, zato je v novembru 2020 po navodilu pulmologa opravila CT prsnih organov, pri katerem so poleg povnetnih sprememb na pljučih opisali povečanje večje spremembe na levi nadledvični žlezi za več kot 10 mm na 25 mm. CT trebuha v marcu 2021 je bil skladen z zelo sumljivim tumorjem heterogene strukture z gostoto 40 HE, ki se je dodatno povečal na 35 mm (Slika 3). Sledilo je kontrolno hormonsko testiranje, ki ni potrdilo primarnega aldosteronizma. Tudi vse druge hormonske preiskave so bile negativne, le normetanefrini v dveh

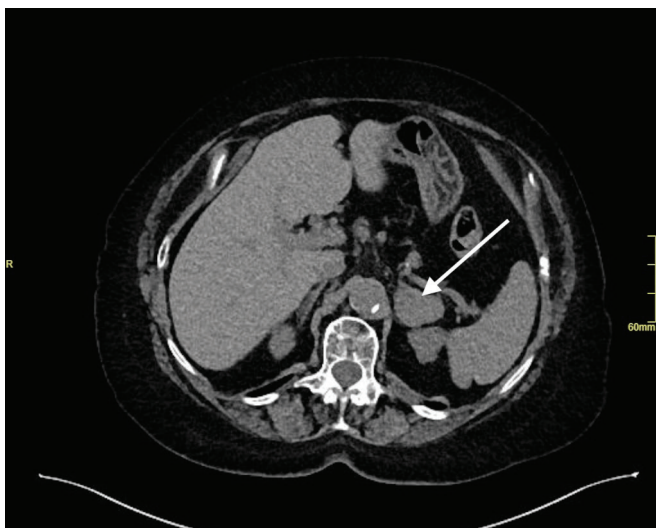


Slika 2: Incidentaloma leve nadledvične žleze (puščica) – pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo z ^{18}F -fluorodeoksiglukozo.

Vir: arhiv slikovnih preiskav UKC Ljubljana.

24-urnih vzorcih urina so bili blago zvišani (685 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ in 551 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; normalno do 400 $\mu\text{g}/24\text{ h}$).

Konzilij za nadledvične žleze se je odločil za kirurško zdravljenje po predhodni pripravi s fenoksibenzaminom zaradi možnosti, da gre za feokromocitom. Dne 3. 6. 2021 so brez zapletov opravili laparoskopsko levostransko adrenalektomijo. Odstranjen je bil 38 mm velik, delno hemoragično prežet tumor. Patohistološki pregled je poleg nekaj manjših benignih vozličev pokazal karcinom skorje nadledvične žleze z oceno 6/9 po Weissu in z



Slika 3: Incidentaloma leve nadledvične žleze (puščica) – računalniška tomografija po protokolu za nadledvičnice, nativni posnetek (2021).

Vir: arhiv slikovnih preiskav UKC Ljubljana.

zelo visokim proliferacijskim indeksom Ki67 med 50 % in 60 %, zato je bilo uvedeno adjuvantno adrenolitično zdravljenje z mitotanom.

3 Razprava

Droben incidentalom leve nadledvičnice, ki je bil radiološko sprva enako kot druga, še manjša sprememba, opredeljen kot adenom, se je pri naši bolnici po približno 7 letih od odkritja izkazal za karcinom skorje nadledvične žleze. To je zelo redek tumor z ocenjeno incidenco pri odraslih 0,7–2/1.000.000, ki predstavlja le 0,4–4 % vseh tumorjev nadledvičnih žlez (4,11). Približno 40 % jih odkrijemo naključno, večinoma so heterogene strukture in merijo v povprečju 10 cm. Njihova gostota na CT brez kontrasta je v 98–99 % več kot 20 HE, v 100 % pa več kot 10 HE (1). Le 3 % karcinomov skorje nadledvičnih žlez je ob najdbi manjših od 4 cm (12). Znake čezmerne hormonske aktivnosti najdemo pri 40 %, najpogosteje gre za presežek glukokortikoidov in/ali androgenov, zelo redko pa samo za presežek aldosterona (1). Značilnosti incidentaloma pri naši bolnici so pretežno govorile v prid adenoma, saj je tumor ob odkritju meril manj kot 2 cm, bil je dobro omejen, z visokimi vrednostmi relativnega in absolutnega izplavljanja kontrasta na CT ter z blago presnovno aktivnostjo na PET-CT. Edina za karcinom sumljiva značilnost je bila nativno izmerjena gostota nad 20 HE, vendar ima takšno gostoto tudi približno 15 % adenomov (1).

Po izhodnem CT prsnega koša so pri bolnici za natančnejšo opredelitev sprememb svetovali še CT po protokolu za nadledvičnice z izračunom izplavljanja kontrasta (7,13). Vrednosti absolutnega in relativnega izplavljanja sta presegle 60 % oz. 40 %, torej prag za benigno naravo tumorja glede na veljavna radiološka in endokrinološka priporočila. Zato nadaljnega morfološkega sledenja niso priporočili (5,7).

CT z izplavljanjem kontrasta pri diagnosticiranju bolezni nadledvičnih žlez so prvič opisali že leta 1998, od takrat naprej pa so ga večkrat uporabili za razlikovanje benignih in malignih sprememb nadledvičnic (14–17). Ker je podatkov o zanesljivosti te metode malo in niso kakovostni (18–20), nekateri izvedenci menijo, da za opredelitev narave incidentalomov nadledvičnice ni uporabna (8). Tudi Schloetelburg s sodelavci je v nedavni retrospektivni raziskavi, ki je vključila 216 bolnikov, ugotovil, da CT z izplavljanjem kontrasta ob upoštevanju zgornjih praznih vrednosti napačno razvrsti kar dobro tretjino neopredeljenih sprememb z gostoto nad 10 HE na nativnem slikanju (21). Če so v preučevani seriji tumorjev brez feokromocitomov uporabili višji

prag za relativno izplavljanje (nad 58 %), so prepoznali vse maligne spremembe, vendar na račun zelo slabe občutljivosti, saj so pravilno razvrstili le 15 % benignih tumorjev (21). Zanimivo je, da je pri naši bolnici vrednost relativnega izplavljanja kontrasta večje spremembe, ki se je kasneje izkazala za maligno, znašala kar 71 %. Vzroka za slabo zanesljivost metode naj bi bila dva. Prvi vzrok je lažno zvišana diagnostična natančnost zaradi pristranskosti pri izbiri vzorca populacije v raziskavah, ki preučujejo uporabnost metode (primerjava adenomov predvsem z zasevki), saj bi se ob primerjavi adenomov z reprezentativnim vzorcem neadenomov specifičnost metode zanesljivo znižala. Drugi vzrok je nizka prevalenca malignomov med incidentalomi nadledvičnic, kar pomeni, da je verjetnost benignosti incidentaloma že pred opravljenimi dodatnimi diagnostičnimi preiskavami več kot 99 %. Rezultat dodatne preiskave torej bistveno ne spremeni verjetnosti malignosti pred testiranjem (8). V skladu s temi ugotovitvami moramo biti zato pri uporabi izračuna vrednosti izplavljanja kontrasta za opredeljevanje etiologije incidentalomov zelo previdni (4). V klinični praksi upoštevamo predvsem nativne vrednosti gostote in izgled tumorjev nadledvičnic na CT (1,4).

Vse druge slikovne preiskave, ki jih uporabljamo pri opredelitvi incidentalomov nadledvičnic, so slabše podprte z rezultati raziskav in zato manj zanesljive. Merila za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji nadledvičnic ter stopnja dokazov pri posamezni metodi so prikazana v Tabeli 3.

Tabela 3: Radiološka merila za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji nadledvičnic. Povzeto po Fassnacht, et al., 2023 (4).

Metoda	Značilnost benigne spremembe	Stopnja dokazov
Nativni CT	≤ 10 HE	1
¹⁸ F-FDG PET-CT	brez kopičenja radiofarmaka ali manj kopičenja kot v jetrih	4
MRI s tehniko kemičnega premika	izguba intenzitete signala pri slikanju zunaj faze, ki je v skladu z maščobno bogatim adenomom	4
CT s kontrastnim sredstvom v pozni fazi	relativno izplavljanje kontrastnega sredstva >58 %	4

Legenda: 1 – visoka; 2 – srednja; 3 – nizka; 4 – zelo nizka stopnja dokazov.

Sodobna obravnava incidentalomov nadledvičnice zato temelji na gostoti, izgledu in velikosti spremembe na nativnem CT (4):

1. spremembo homogenega videza z gostoto 10 HE ali manj ne glede na velikost opredelimo kot benigno, nadaljnje slikovne preiskave niso potrebne;
2. pri homogeni spremembi gostote med 11 in 20 HE in velikosti pod 4 cm lahko takoj opravimo še dodatno slikovno preiskavo ali pa le kontrolno slikanje čez 12 mesecev;
3. sprememba velikosti nad 4 cm z gostoto nad 20 HE ali heterogenega izgleda terja zaradi tveganja za malignom obravnavo multidisciplinarnega tima in v večini primerov hitro operacijo, morda pa se lahko odločimo še za takojšnje dodatne slikovne preiskave, predvsem za ¹⁸F-FDG PET-CT; kadar pa operacijo odložimo, opravimo kontrolno slikanje s CT ali MRI čez 6–12 mesecev;
4. če spremembe ne moremo uvrstiti v katero od zgoraj naštetih kategorij (npr. velikost 4 cm ali več in gostota 11–20 HE, velikost pod 4 cm in gostota nad 20 HE ali heterogeni izgled), se na multidisciplinarnem timu lahko odločimo za takojšnjo dodatno slikovno preiskavo ali operacijo ali za kontrolno slikanje s CT ali MRI čez 6–12 mesecev.

Incidentalom se je pri naši bolnici glede na velikost in vrednost gostote na nativnem CT uvrstil v 4. skupino. CT z izračunom izplavljanja kontrastnega sredstva je kazal na benigno spremembo, zato kontrolnega morfološkega spremljanja niso priporočili. Velja poudariti, da v konkretnem primeru zaradi atipičnega poteka ponovno slikanje s CT ali MRI čez 6–12 mesecev ne bi imelo dodane vrednosti (4).

Bolnica je 4 leta od odkritja incidentaloma zaradi suma na akutni abdomen še dvakrat opravila CT, na katerem niso opisali sprememb v rasti tumorja, pri čemer je treba upoštevati, da sta bili preiskavi urgentni in nista bili opravljeni po ustreznem protokolu. Zaradi hipervaskularnosti, značilne za malignome, predvsem za zasevke iz ledvičnih in jetrnih tumorjev ter za feokromocitom, so svetovali še ¹⁸F-FDG PET-CT, pri katerem so opisali le blago zvišano presnovno aktivnost, kar je ponovno govorilo v prid benigni naravi tumorja (9,22). Vos in sodelavci so za mejno vrednost malignosti predlagali maksimalni SUV ≥ 4,6 s specifičnostjo 75 %, pri čemer tudi nižje vrednosti ne zagotavljajo benignosti (23). Pri naši bolnici je bil maksimalni SUV 4,3, torej še pod mejno vrednostjo. Pri razlagi rezultatov je pomembna tudi velikost sprememb, saj je ¹⁸F-FDG PET-CT za majhne spremembe v nadledvičnicah slabše občutljiva in slabše specifična

metoda. V eni od raziskav so tako ugotovili, da sta bila kar 2 od 5 malignih tumorjev velikosti pod 10 mm na ¹⁸F-FDG PET-CT lažno negativna (2). Tumor pri naši bolnici je v času preiskave meril le malo več (14 mm).

Ker adenomi nadledvičnice običajno ne rastejo ali pa rastejo zelo počasi (< 1 cm/leto), je rast tumorja vedno zelo sumljiv znak, ki kaže na drugačno etiologijo (1). Žal so pri naši bolnici rast spremembe prvič opisali šele, ko je v letu 2020 opravila CT prsnih organov zaradi covid-19 s težjim potekom. Tumor se je v letu dni povečal iz 14 mm na 25 mm, nato pa v naslednjega pol leta še za dodatnih 10 mm na 35 mm, kar je več kot zadoščalo pogojem za kirurško odstranitev (4). Hitrost rasti tumorja je torej šele 6 let po odkritju ustrezala pričakovani hitrosti rasti karcinoma skorje nadledvične žleze, ki tipično presega 1 cm v 3–6 mesecih. Feokromocitom običajno raste precej počasneje, in sicer v povprečju <1 cm/leto (1). V dostopni literaturi je opisanih le nekaj podobnih kliničnih primerov počasne rasti incidentalomov nadledvičnice, ki so po več letih mirovanja pričeli nenadoma pospešeno rasti. Nenavadni potek so avtorji razlagali na različne načine (24–26). V takšnih primerih gre lahko že ob odkritju za karcinom skorje nadledvične žleze, ki sprva raste zelo počasi. Možen mehanizem je tudi invazija in uničenje benigne spremembe z maligno (26). Teoretično je možna tudi naknadna maligna preobrazba sprva benignega tumorja v karcinom, česar pa v velikih kliničnih serijah še niso opisali (1,24). V literaturi so omenjene različne genetske spremembe, ki bi lahko bile vzrok taki preobrazbi, kot so npr. konstitutivno aktiviranje poti Wnt/katenin beta, izguba heterozigotnosti lokusa za tumorje zavirajoči gen p53, enostarševska disomija lokusa za inzulinu podoben rastni dejavnik 2 (*angl.* insulin-like growth factor 2, IGF2) in previsoka ekspresija IGF2 (24,26,27). Čeprav so tako za adenome kot za karcinome nadledvičnic značilne spremembe v številu kopij genoma, so izgube kopij bolj značilne za slednje. Do sprememb prihaja predvsem na kromosomih 4, 5, 7, 8, 12, 16 in 19, ki kodirajo transkripcijske dejavnike, protein kinaze, onkogene in tumorje zavirajoče dejavnike (24,27).

Prvotno hormonsko testiranje pri bolnici je kazalo na blag primarni aldosteronizem, česar pred operacijo ni bilo moč potrditi. Domnevamo lahko, da je šlo tudi v našem primeru sprva za lažno pozitivni izvid, ker smo aldosteron po potrditvenem testu z infuzijo fiziološke raztopine izmerili z radioimunsko metodo (28). Karcinom skorje nadledvičnice zelo redko izloča mineralokortikoide, kar običajno povzroči flriden primarni aldosteronizem, česar nismo zabeležili (1,5).

Neposredno pred operacijo so bili negativni vsi hormonski testi, razen blago zvišani normetanefrini v obeh

vzorcih 24-urnega urina, kar bi lahko pomenilo, da je šlo pravzaprav za feokromocitom. Prepričljivo diagnostično značilne so sicer šele več kot dvakrat zvišane vrednosti, mejni izvidi pa so lahko lažno pozitivni zaradi zaužite hrane (npr. oreščki, banane, krompir, paradižnik, fižol, sir, kava, čaj, čokolada), jemanja raznih zdravil (npr. triciklični antidepresivi in antipsihotiki), telesne dejavnosti pred odvzemom vzorca, kajenja ali napačnega zbiranja vzorca (29–31). Diagnostični prag bolje velja za večje tumorje, medtem ko so lahko pri majhnih feokromocitomih (velikost pod 1 cm) vsi hormonski parametri sprva negativni ali komaj pozitivni, zato je odločilen izgled tumorja (32). Podobno bi lahko bilo v našem primeru, saj je imel tumor nativno visoko gostoto in je zelo intenzivno privzermal kontrast. Poleg tega vsaj sprva ni kazal hitre rasti, kot bi pričakovali pri karcinomu (1). Bolnico smo zato na operacijo pripravili z neselektivnim zaviralcem alfa adrenergičnih receptorjev fenoksibenzaminom (30,33).

Po radikalni resekciji karcinoma skorje nadledvičnice se je ob visokem tveganju za ponovitev bolezni svetovalo adjuvantno zdravljenje z mitotanom (11). Karcinom skorje nadledvičnice pri naši bolnici je sicer sodil v stadij I po klasifikaciji Evropskega združenja za preučevanje tumorjev nadledvičnih žlez (*angl.* European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT), vendar je patohistološki izvid pokazal visoko oceno po Weissu kot tudi zelo visok proliferacijski potencial (Ki67), zato smo ji zaradi zmanjšanja možnosti ponovitve in izboljšanja preživetja v dogovoru z onkologi uvedli mitotan (Tabela 4) (11).

Mitotan je adrenolitčno zdravilo z ozkim terapevtskim oknom. Zato moramo pogosto spremljati njegove koncentracije v plazmi. Ciljne koncentracije so 14–20 mg/L, ki jih bolniki dosežejo po več mesecih zdravljenja.

Tabela 4: Stadiji karcinomov skorje nadledvične žleze po klasifikaciji ENSAT. Povzeto po Fassnacht, et al., 2018 (11).

Stadij ENSAT	Definicija
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1–T2, N1, M0 T3–T4, N0–N1, M0
IV	T1–T4, N0–N1, M1

Legenda: ENSAT – Evropsko združenje za preučevanje tumorjev nadledvičnih žlez (*angl.* European Network for the Study of Adrenal Tumors); T1 – tumor ≤ 5 cm; T2 – tumor > 5 cm; T3 – infiltracija okolnih tkiv; T4 – vdor tumorja v sosednje organe ali venski tumorski trombi v votli ali ledvični veni; N0 – brez zasevkov v bezgavkah; N1 – zasevki v bezgavkah; M0 – brez oddaljenih zasevkov; M1 – prisotni oddaljeni zasevki.

Ker povzroča odpoved nadledvičnic, ob uvedbi mitotana pričnemo tudi z nadomeščanjem hidrokortizona v dvojnem odmerku (34). Mitotan ima številne neželene učinke na prebavila, centralno živčevje in endokrini sistem, preko vpliva na steroidogenezo pa povzroča medsebojno učinkovanje zdravili (35). Optimalno trajanje zdravljenja ni natančno znano, vendar naj bi terapija trajala vsaj 2 leti, saj je v tem času tveganje za ponovitev bolezni najvišje. Po 5 letih se tveganje zmanjša, zato lahko takrat mitotan ukinemo (11).

4 Zaključek

Incidentalomi nadledvičnic so zaradi razmaha slikovne diagnostike izredno pogosti. Pretežno so benigni in klinično nepomembni, včasih pa lahko ogrozijo

življenje. Zato je pomembno, da jih obravnavamo v skladu s predstavljenimi mednarodnimi smernicami. Tumor moramo vedno opredeliti kot malignen ali benignen, po potrebi pa preveriti še njegovo hormonsko aktivnost, morebitne dileme pa razrešiti znotraj interdisciplinarnega tima. V izjemnih primerih z atipičnim potekom, kot je bilo pri naši bolnici, bi bilo za ugoden razplet kljub temu potrebno še kaj več.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Soglasje bolnika/staršev za objavo

Bolnica se strinja z objavo članka, ki opisuje njen primer.

Literatura

- Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3331-53. DOI: [10.1210/clinem/dgab512](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab512) PMID: 34260734
- Mody RN, Remer EM, Nikolaidis P, Khatri G, Dogra VS, Ganeshan D, et al.; Expert Panel on Urological Imaging. ACR appropriateness criteria® adrenal mass evaluation: 2021 update. *J Am Coll Radiol.* 2021;18(11):S251-67. DOI: [10.1016/j.jacr.2021.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.08.010) PMID: 34794587
- Ebbehoj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):894-902. DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30314-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30314-4) PMID: 33065059
- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(1):G1-42. DOI: [10.1093/ejendo/lvad066](https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad066) PMID: 37318239
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-34. DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467) PMID: 27390021
- Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al.; Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(2):200-18. DOI: [10.3803/EnM.2017.32.2.200](https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.200) PMID: 28685511
- Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics.* 2009;29(5):1333-51. DOI: [10.1148/rg.295095027](https://doi.org/10.1148/rg.295095027) PMID: 19755599
- Corwin MT, Remer EM. Adrenal washout CT: point-not useful for characterizing incidentally discovered adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216(5):1166-7. DOI: [10.2214/AJR.20.24417](https://doi.org/10.2214/AJR.20.24417) PMID: 32903051
- Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020;41(6):775-820. DOI: [10.1210/edrv/bnaa008](https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa008) PMID: 32266384
- Ma G, Zhang X, Wang M, Xu X, Xu B, Guan Z. Role of 18F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of primary benign and malignant unilateral adrenal tumors. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(5):2013-8. DOI: [10.21037/qims-20-875](https://doi.org/10.21037/qims-20-875) PMID: 33936982
- Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):G1-46. DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608) PMID: 30299884
- Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35(2):282-326. DOI: [10.1210/er.2013-1029](https://doi.org/10.1210/er.2013-1029) PMID: 24423978
- Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356(6):601-10. DOI: [10.1056/NEJMc065470](https://doi.org/10.1056/NEJMc065470) PMID: 17287480
- Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(3):747-52. DOI: [10.2214/ajr.170.3.9490968](https://doi.org/10.2214/ajr.170.3.9490968) PMID: 9490968
- 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(2):415-8. DOI: [10.1148/radiology.179.2.2014283](https://doi.org/10.1148/radiology.179.2.2014283) PMID: 2014283
- Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(3):531-6. DOI: [10.2214/ajr.166.3.8623622](https://doi.org/10.2214/ajr.166.3.8623622) PMID: 8623622
- Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(1):201-4. DOI: [10.2214/ajr.171.1.9648789](https://doi.org/10.2214/ajr.171.1.9648789) PMID: 9648789
- Marty M, Gaye D, Perez P, Auder C, Nunes ML, Ferriere A, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):439-46. DOI: [10.1530/EJE-17-1056](https://doi.org/10.1530/EJE-17-1056) PMID: 29467231

19. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R51-64. DOI: [10.1530/EJE-16-0461](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0461) PMID: 27257145
20. Corwin MT, Badawy M, Caoili EM, Carney BW, Colak C, Elsayes KM, et al. Incidental adrenal nodules in patients without known malignancy: prevalence of malignancy and utility of washout CT for characterization-a multiinstitutional study. *AJR Am J Roentgenol.* 2022;219(5):804-12. DOI: [10.2214/AJR.22.27901](https://doi.org/10.2214/AJR.22.27901) PMID: 35731098
21. Schloetelburg W, Ebert I, Petritsch B, Weng AM, Dischinger U, Kircher S, et al. Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(2):183-93. DOI: [10.1530/EJE-21-0650](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0650) PMID: 34813495
22. Park JJ, Park BK, Kim CK. Adrenal imaging for adenoma characterization: imaging features, diagnostic accuracies and differential diagnoses. *Br J Radiol.* 2016;89(1062):20151018. DOI: [10.1259/bjr.20151018](https://doi.org/10.1259/bjr.20151018) PMID: 26867466
23. Vos EL, Grewal RK, Russo AE, Reidy-Lagunes D, Untch BR, Gavane SC, et al. Predicting malignancy in patients with adrenal tumors using 18 F-FDG-PET/CT SUVmax. *J Surg Oncol.* 2020;122(8):1821-6. DOI: [10.1002/jso.26203](https://doi.org/10.1002/jso.26203) PMID: 32914407
24. Thuzar M, Perry-Keene DA, d'Emden MC, Duncan EL. An adrenocortical carcinoma evolving from a small adrenal incidentaloma after years of latency. *AAACE Clin Case Rep.* 2018;4(1):65-9. DOI: [10.4158/EP171931.CR](https://doi.org/10.4158/EP171931.CR)
25. Kohli HS, Manthri S, Jain S, Kashyap R, Chen S, Koritala T, et al. An adrenocortical carcinoma evolving after nine years of latency from a small adrenal incidentaloma. *Cureus.* 2021;13(8):e16851. DOI: [10.7759/cureus.16851](https://doi.org/10.7759/cureus.16851) PMID: 34522492
26. Belmihoub I, Silvera S, Sibony M, Dousset B, Legmann P, Bertagna X, et al. From benign adrenal incidentaloma to adrenocortical carcinoma: an exceptional random event. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):K15-9. DOI: [10.1530/EJE-17-0037](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0037) PMID: 28348073
27. Reimondo G, Muller A, Ingargiola E, Puglisi S, Terzolo M. Is follow-up of adrenal incidentalomas always mandatory? *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(1):26-35. DOI: [10.3803/EnM.2020.35.1.26](https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.1.26) PMID: 32207261
28. Eisenhofer G, Kurlbaum M, Peitzsch M, Constantinescu G, Remde H, Schulze M, et al. The saline infusion test for primary aldosteronism: implications of immunoassay inaccuracy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e2027-36. DOI: [10.1210/clinem/dgab924](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab924) PMID: 34963138
29. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2656-66. DOI: [10.1210/jc.2002-030005](https://doi.org/10.1210/jc.2002-030005) PMID: 12788870
30. Young WF, Calhoun DA, Lenders JW, Stowasser M, Textor SC. Screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2017;38(2):103-22. DOI: [10.1210/er.2017-00054](https://doi.org/10.1210/er.2017-00054)
31. Dobri GA, Bravo E, Hamrahian AH. Pheochromocytoma: pitfalls in the biochemical evaluation. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(2):123-35. DOI: [10.1586/17446651.2014.887985](https://doi.org/10.1586/17446651.2014.887985) PMID: 30743755
32. Constantinescu G, Preda C, Constantinescu V, Siepmann T, Bornstein SR, Lenders JW, et al. Silent pheochromocytoma and paraganglioma: systematic review and proposed definitions for standardized terminology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1021420. DOI: [10.3389/fendo.2022.1021420](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1021420) PMID: 36325453
33. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al.; ESMO Guidelines Committee. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476-90. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.08.2099](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099) PMID: 32861807
34. Paragliola RM, Torino F, Papi G, Locantore P, Pontecorvi A, Corsello SM. Role of mitotane in adrenocortical carcinoma - Review and state of the art. *Eur Endocrinol.* 2018;14(2):62-6. PMID: 30349596
35. Kimball A, Sertic M, Saylor PJ, Kamran SC, Boyraz B. Case 38-2022: A 21-year-old woman with fatigue and weight gain. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2269-77. DOI: [10.1056/NEJMcp2201250](https://doi.org/10.1056/NEJMcp2201250) PMID: 36516093