

ADRENAL İNSİDENTALOMALAR

Dr. Nuri ÇAKIR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte, insidentaloma adı verilen, klinik olarak belirgin olmayan adrenal kitlelere sık rastlanılmaya başlanılmıştır. Tesadüfen rastlanılan kitle anlamında, adrenal insidentaloma diyebilmek için bu görüntüleme yöntemlerinin (USG, BT, MRG) adrenal bezle ilişkilendirilemeyen belirti ve bulgu sonucu istenmesi ve olgunun bilinen bir malignitesinin olmaması gerekmektedir. Tesadüfen belirlenen adrenal kitlelerin en önemli bölümünü, korteksten kaynaklanan adenomlar oluşturmaktadır, bunların önemli bölümü de hormonal olarak aktivite göstermemektedir. Adrenokortikal kanser ve metastazlar daha nadir olarak görülmektedir. Adrenal insidentaloma ile karşılaşıldığı durumlarda ; iki soruya yanıt aranmalıdır; 1) bu kitle malign midir? 2) bu kitle hormonal olarak aktif midir? Bunlara verilen yanıtlara göre olgunun tedavisi planlanmalıdır.

Malignite ve hormonal sekresyon yaptığı düşünülen kitleler cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Burada adrenal insidentalomalara tanı ve tedavi açısından yaklaşımdan söz edilecektir.

Adrenal insidentaloma sıklığı

Tesadüfen adrenal kitlenin sıklığı, otopside: 25 seride toplam ,87065 otopside %6 (%1-32) olarak, adrenal dışı herhangi bir nedenle çekilen abdominal bilgisayarlı tomografilerde (BT) prevalansı %1- 4 olarak bulunmuştur. Prevalansı yaşla değişmekte, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır, abdominal BT'lerde, 20-29 yaş arası % 0,2 oranında, 70 yaş civarı ,yaklaşık %7 oranında görülmektedir.

Adrenal insidentaloma nedenleri

Adrenal insidentalomaları, adrenal korteks ve medulladan kaynaklanan benign ve malign tümörler, buraya olan metastazlar, bazı infiltratif hastalıklar, adrenal beze komşu yapılardan (böbrek, pankreas, dalak, lenf bezi, vasküler) kaynaklanan bazı oluşumlar (psödoadrenal kitleler) oluşturmaktadır. Adrenal insidentaloma nedenleri Tablo-1'de verilmiştir.

1991-2007 yılları arasında yayınlanan, 70'i Türkiyeden, 1804 insidentaloma olgusunu içeren dokuz çalışmada, maligniteye %1,9, metastaza %0,7 oranında rastlanılmıştır. Benign olgular, olguların % 97,4'ünü oluşturmaktadır. Bunların önemli bir bölümü (% 89,7) işlev göstermeyen adenomlar olup, bunu sırası ile subklinik Cushing (% 6,4), feokromositoma (%3,1), aldosteronoma (%0,6) takip etmektedir. (Tablo-2)

İnsidentalomalı olgularda, malign özellikler taşıyan olguların belirlenmesi ve tedavisi

İnsidentalomalı olguların değerlendirilmesinde ilk adım, olguların malign olup olmadığını belirlenmesidir. Onkolojik olgular dışlandığında, en sık görülen, malign tümör adrenokortikal kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupadan yayınlanan geniş kapsamlı serilerde adrenokortikal kanser prevalansı % 4-9 arası değişmektedir. Olguların sağlığını ve yaşam süresini etkilediği için, bu olgulara kısa sürede tanı konulmalı ve kısa sürede cerrahi uygulanmalıdır. Çoğu olguda, hastalığa özgü, belirti ve bulgu yoktur. Malignite ayırımında, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans ile (MRG) alınan görüntülerin değerlendirilmesi önemlidir. Kitlenin çapı arttıkça, malignite riski arttığı için kitle çapı ilk adımda değerlendirilmelidir. 887 insidentaloma olgusunda, kitle çapı, 4 cm < malignite ,kriteri alındığında, adrenal kanseri belirlenmede, sensitivite %90, spesifite %24 olarak bulunmuştur. Daha

Tablo 1. İnsidentaloma nedenleri

Adrenal korteks	- Adenom - Nodüler hiperplazi - Karsinom
Adrenal medulla	- Feokromositoma - Ganglionöroma - Ganglionöblastoma
Metastaz	- Meme, akciğer, böbrek, kolon, özofagus, pankreas, karaciğer, mide, lenfoma, lösemi
Diğerleri	- Anjiyomiyelipom - Nörofibrom - Miyolelipom - Hamartom - Teratom - Ksantoma - Amiloidozis - Kist - Hematom - Granüloatozis (tüberkülozis, histoplasmosis, blastomycosis) - Lipom - Liposarkom
Adrenal dışı (psödoadrenal) (çoğunlukla solda)	- Diyafragma krusu - İnförör vena kava genişlemesi - Böbrek - Safra kesesi - Karaciğer - Lenf bezi - Omentum - Pankreas - Primer retroperitoneal neoplazm, hematom, kist - Kalın ve ince barsaklar - Dalak, aksesuar dalak - Divertikül - Teknik artefaktlar

Tablo 2. 1804 insidentaloma olgusunda nedenler

Malign	Benign				
Primer adrenal kanser	Metastaz	Nonfonksiyonel	Subklinik Cushing	Feokromositoma	Aldosteronoma
% 1,9	% 0,7	% 89,7	% 6,4	% 3,1	% 0,6

Tablo 3. Adrenal kitlede malignite göstergeleri

- Büyüklük 4 cm <
- Düzensiz kenar
- Homojen olmaması (nekroz ve hemoraji)
- BT 'de hiperdens görülmesi (Hounsfield Ü 20 <)
- Kontrast tutması
- MRG T2'de intensite artışı
- Lenf nodu büyüklüğü

önceki yayınlarda, çap olarak, 3, 4, 5, 6 cm önerilmişse de son yayınlarda, 4 cm < üzerinin malignite kriteri olarak alınması önerilmektedir. Kitlenin görüntüleme özellikleri, özellikle lipid içeriği ve verilen kontrast maddenin yıkama hızı adrenal kanser tanısında önemli ipuçları vermektedir. Bening adrenokortikal adenomlar, yüksek lipid içerikleri nedeni ile kontrastsız BT 'lerde hipodens (≤ 10 Hounsfield Ünitesi (H.Ü)) ve daha homojen olarak, malign olgular ise daha yoğun görülürler ve kontrast verildiğinde ise, malign olgular daha gecikmiş yıkama özelliği gösterirler. Malign adrenal insidentalomaların görüntüleme özellikleri, Tablo-3'te gösterilmiştir.

Malignite özelliği taşıyan olgularda, hormonal değerlendirilme yapıldığında steroid öncüsü maddelerde, DHEAS, 17-OH progesteron düzeyinde artış görülebilir, olgu da birlikte kortizol ve aldosteron salgısında artışta olabilir. Genç yaş ve karın ağrısı adrenokortikal kanser açısından uyarıcı olabilir. Malignite tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri yoktur, tehlikeli olabilmektedir ve tanı açısından yetersiz kalmaktadır. Metastaz düşünülen olgularda, ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanabilir, ancak bu işlem yapılacak olgularda, feokromositoma tanısı önceden mutlaka dışlanmalıdır. Akciğer, meme, böbrek gibi bazı tümörler sıklıkla adrenal beze metastaz yapmaktadır. Adrenal dışı malignitesi olgularda, adrenal beze metastaz oranı değişik serilerde % 32-73 arasında değişmektedir.

İnsidentalomalı olguların hormonal aktivite açısından değerlendirilmesi

Feokromositoma olgularının saptanması ve tedavisi

Feokromositoma, önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olan adrenal tümördür. Klinik olarak sessiz olan feokromositoma ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle feokromositoma olan insidentalomalı olgulara tanı konması ve cerrahi tedavi uygulanması önemlidir. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %4-9'u feokromositomadır ve bunların yaklaşık %50'sinin kan basıncı normaldir. Bazı olgularda hipertansif ataklar olabilir de, olguların önemli bir bölümünü esansiyel hipertansiyonlu olgulardan ayırt etmek zordur. Feokromositomaya ait kitleler, BT'de hiperdens, vasküler, kontrast verildiğinde yıkanmada gecikme, MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens özellik gösterirler. Görüntüleme, feokromositomalı olguların yaklaşık üçte biri, özgün görüntü vermediğinden, adrenal insidentalomaların hepsi, feokromositoma açısından biyokimyasal açıdan taranmalıdır. Olguda ince iğne biyopsisi veya cerrahi düşünülüyorsa, mutlaka testlerle feokromositoma dışlanmalıdır. Olguların feokromositoma açısından taranması için 24 saatlik idrarda normetanefrin ve metanefrin düzeylerinin ölçülmesi önemlidir. Son yıllarda, plazma serbest metanefrin düzeylerinin ölçülmesinin daha sensitiv olduğunun gösterilmiştir ancak bu test yaygın olarak kullanılmamaktadır. İdrar fraksiyone katekolamin düzeyinin ve plazma kormogranin A düzeyinin ölçülmesi

tanıda ek katkı sağlamaktadır. Feokromositomalı insidentalomaların tedavisi, cerrahi öncesi alfa-blokerlerle olguların hazırlanması, kitlenin cerrahi olarak çıkarılması şeklindedir, çok büyük olmayan kitlelerde, laparoskopik cerrahi tercih edilir.

Adrenokortikal adenomların saptanması ve tedavisi

Adrenal korteksten kaynaklanan insidentalomalar, aldosteron salgılayarak primer aldosteronizme, otonom olarak kortizol salgılayarak Cushing sendromuna neden olabilirler. Primer aldosteronizm, en sık görülen endokrin hipertansiyon nedeni olduğu için, hipertansiyonu olan bütün adrenal insidentalomalı olguların, bu açıdan araştırılması gerekir. Hipertansiyonlu olgularda giderek artan sıklıkta, primer aldosteronizm tanısı konulmasına karşın, adrenal insidentalomaların ancak % 0,5-1'ini aldosteron üreten adenomlar oluşturmaktadır. Primer aldosteronizmlı olguların yaklaşık %50'sinde serum potasyum düzeyi normal olabileceğinden, tarama testi olarak serum potasyum düzeyine bakmak yeterli değildir. Primer aldosteronizm tanısında en yararlı test ayakta renin, aldosteron düzeylerine bakmaktır. Plazma aldosteron düzeyinin /plazma renin aktivitesine oranının ≥ 30 olması, primer aldosteronizmi destekler, tuz infüzyon testi gibi testlerle tanı kesinleştirilir. Tanı konulduğunda spironolakton gibi aldosteron antagonistleri ile tedaviye başlanır, seçici tedavi cerrahidir.

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5-20'si, otonom olarak kortizol salgılayabilir. Genellikle klinik olarak çok belirgin olmayan, subklinik Cushing Sendromuna neden olurlar. Bu olgularda, kontrol dışı düzensiz kortizol salgısı, hafif düzeyde kortizol yüksekliği, hipofiz-adrenal eksenin baskılanmaması olabilir. Subklinik Cushing sendromu tanısında, altın standart olabilecek test konusunda fikir birliği yoktur, tanıda kullanılan testlerin spesifite ve sensitivite eksiklikleri nedeni ile çok sorun yaşanmaktadır. Genellikle subklinik Cushing sendromu tanısında, hipofiz-adrenal eksenini değerlendiren, bazal yada uyarı testlerinin (ACTH, deksametazon baskılama testi, CRH, ACTH uyarı testi, kortizol diurnal ritmi, 24 saatlik idrar kortizolu gibi) birden fazlasının bozuk çıkması kullanılmaktadır. National Institute of Health (NIH) ve Endokrin dernekleri, tarama testi olarak 1mg deksametazon baskılama testini önermekte ve test sonrası sabah kortizol değeri $5\mu\text{g/dl}$ altını yeterli baskılama olarak kabul etmektedir. Son zamanlarda tanıda, bu sınır değer daha aşağı düzeylerde $1,8\mu\text{g/dl}$ olarak önerilmekte, ancak bu değer kullanıldığında da yalancı pozitif sonuçlar artmaktadır. Sekresyon yapmayan adenomların yaklaşık % 10'u Cushing tanısı almaktadır. Deksametazon testi için düşük düzey öneren yazarlar, bu nedenle bu tanının düşük pl ACTH, gece tükrük kortizolu gibi testlerle desteklenmesini önermektedir. Düşük plazma ACTH düzeyi ile birlikte 1mg deksametazon testine yanıt alınmaması tanı kriteri olarak alındığında yaklaşık %55 olguya tanı konulmaktadır. Özetle subklinik Cushing sendromu tanısında sorunlar devam etmektedir. Tanıda kullanılan testler spesifiteleri ve sensitiviteyi Tablo-4'te verilmiştir.

İzlem

NIH'ün 2002 yılında yayınlanan uzlaşma raporuna ve bu alanda yayınlanmış en kapsamlı yayınlara göre, adrenal insidentalomalı olgular, dört yıl boyunca izlenmelidir. Yılda bir hormonal sekresyon açısından biyokimyasal testler yapılmalı, görüntüleme 6, 12, 24. aylarda yinelenmelidir. Olgu adrenal malignite açısından şüpheli ise, görüntüleme üç ay sonrada yinelenmelidir. Dört yıllık takipte, insidentalomalı ol-

Tablo 4. insidentaloma tanısında kullanılan testler

Tanı	Test	Sensitivite	Spesifidite
Subklinik Cushing	1mg Dex.sup	% 73	% 90
Feokromositoma	İdrar metanefrin	% 95	% 95
Feokromositoma	Plazma metanefrin	% 98	% 89
Aldosteronoma	Renin/Aldosteron	% 95	% 95
Adrenal kanser	Bilgisayarlı Tom	% 75	% 67
Metastaz	Bilgisayarlı Tom	% 75	% 95
Malingnite	Bilgisayarlı Tom	% 75	% 95

gularında %5-20 oranında büyüme,%1,3-5,2 oranında küçülme saptanmıştır. Yayımlanan iki seride büyüme olanlarda malignite oranı 1/9 -0/11 olarak bulunmuştur ve olasılık oldukça az görülmektedir. Dört yıllık takipte hormonal sekresyon,%20 oranında görülmüştür,bu olguların önemli bölümünü subklinik Cushing sendromu oluşturmaktadır. Hormonal sekresyon gelişmesi 3 cm altındaki kitlelerde oldukça nadirdir. Dört yıllık takipten sonra hormonal sekresyon görülmemektedir. En az alt ay aralıkla çekilen görüntülerde büyüme yoksa izlem bırakılmalıdır.

Kaynaklar

1. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002 19 1-25.
2. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007 356 601-610.
3. Young WF, Jr. & Kaplan NM, Eds. *The adrenal incidentaloma*. www.uptodate.com accessed 08/04/2008, 2008.
4. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y & Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004 25 309-340.
5. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G & Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003 149 273-285.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G & Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85 637-644.
7. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Evaluation of adrenal incidentalomas; time for a re-think? *EJE-09-0234*
8. Massimo Terzolo, Silvia Bovio, A. Pia, Giuseppe Reimondo, Alberto Angeli, Management of adrenal incidentaloma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (2009) 233-243
9. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management *Journal of Clinical Pathology* 2008;61:1168-1173
10. Tania Longo Mazzuco, Isabelle Bourdeau and Andre' Lacroix Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009, 16:203-210