

Sürrenal insidentalomalı hastaların değerlendirilmesi

Assessment of adrenal incidentaloma patients

Ferhat EKİNCİ¹, Utku Erdem SOYALTIN¹, Hamiyet YILMAZ YAŐAR², Harun AKAR¹,
Tuba DEMİRCİ YILDIRIM¹, Mehmet Can UęUR¹, Ercan ERSOY¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, İzmir

ÖZ

Amaç: Adrenal insidentalomalar (AI), adrenal beze ilişkin herhangi bir hastalık kuşkusu olmadığı bir durumda görüntüleme yöntemleri ile rastlantı sonucu saptanan kitlelerdir. Abdominal ultrasonografinin (USG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımının artması ile adrenal kitlelerin veya bir insidentalomanın tespit edilme sıklığı da artmıştır. Bu yüzden bu çalışmada AI tanısı alan hastaların radyolojik, biyokimyasal ve klinik olarak değerlendirilerek analiz etmek istedik.

Yöntemler: Çalışmaya şubat 2014 ile şubat 2015 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Dahiliye polikliniklerine başvuran AI tanısı konulan 64 hasta (53 kadın, 11 erkek) dahil edildi. Hastaların fizik muayene ve var olan USG, BT ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları biyokimyasal analizleri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 56,02±11,698 yıl olup 53'ü kadın, 11'i erkek şeklinindedir. Tüm hastalara 1 mg deksametazon testi yapılmış olup, idrar metanefrin ve normetanefrin düzeyi bakılmıştır. HT ve/veya hipokalemisi olanlarda serum aldosteron ve renin düzeyi de bakıldı. Hastalarımızdan 9'u subklinik Cushing sendromu (SCS), biri aldosteronoma ile uyumlu değerlendirilirken hiçbirinde feokromasitoma lehine bulgu saptanmadı.

Sonuç: Adrenal bezde saptanan rastlantısal kitleler iyi araştırılmalı, tamı, tedavi yönetimi ve sonrasında takipleri dikkatli yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, subklinik Cushing sendromu, aldosteronoma

ABSTRACT

Objective: Adrenal incidentalomas are mass lewsion which are detected incidentally by imaging methods when there is no suspicion of any disease involving adrenal gland. Increased use of abdominal ultrasound (US) and abdominal tomography (CT) scanning has led to the frequent finding of an unexpected adrenal mass, or an incidentaloma.

Methods: Sixty-four (53 female-11 male) patients, who were followed due to AI at Tepecik Training and Research Hospital Department of Endocrinology and Internal Medicine between February 2014 and February 2015 period were included in the study. Results of physical examination, USG, MRG and BT were recorded.

Results: The mean age of the patients (53 female, and 11 female patients) was 56.02±11.698 years. All patients underwent overnight 1 mg dexamethasone suppression test, 24 hour urinary metanephine and normetanephine tests, plasma aldosterone/ renin activity ratio was calculated following analyses to exclude a functioning adrenal mass. Subclinical Cushing syndrome (SCS) in 9, and one aldosteronoma patient were detected, while in none of the patients any evidence was not noted.

Conclusion: The results of our study indicated that incidentally diagnosed adrenal masses can be hormonally active or even malignant. So, diagnosis, treatment and follow-up of these kinds of masses should be done carrefully.

Key words: Adrenal incidentaloma, subclinical Cushing syndrome, aldosteronoma

Alındığı tarih: 29.09.2015

Kabul tarihi: 27.10.2015

Yazışma adresi: Ass. Dr. Ferhat Ekinci, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

e-mail: drferhatekinci@hotmail.com

GİRİŞ

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografi (USG) gibi görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen tespit edilen adrenal tümörlere adrenal insidentaloma (Aİ) denir. Genel eğilim 10 mm ve üzerinde olan lezyonların Aİ olarak kabul edilmesi yönündedir. Abdominal görüntüleme teknik ve teknolojisindeki gelişme ve bu yöntemlerin tanısal amaçla sık istenmesi Aİ tanısında artışa neden olmaktadır ⁽¹⁾. Yapılan farklı çalışmalarda, adrenal kitle görülme sıklığı %1,4 ile %8 arasında değişmektedir ⁽²⁾. Aİ dağılımına bir örnek olarak DEÜTF (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi) verileri Tablo 1’de gösterilmiştir ⁽³⁾. Aİ’lerin büyük bir kısmı klinik olarak fonksiyonel olmayan benign adrenal kortikal adenomlardır ⁽⁴⁾. Bartolomeo Eusthachia tarafından, ilk defa 1563 tarihinde sürrenal bezlerden söz edildiği, 1713’te Lancisi tarafından bildirilmiştir ^(5,6). Sürrenal bezler, ölümden sonra hızlı şekilde otoliz olarak otopside kapsül seklinde kalmasından dolayı 17-19. yüzyılda suprarenal kapsül olarak adlandırılmıştır ⁽⁷⁾. 1855’te Thomas Addison’un adrenokortikal yetmezliğin klasik bulgularını tanımlamasıyla bilimsel ilgi başlamıştır. Radyolojik tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, sıklığı artan Aİ terimi ise günümüzden yaklaşık 30 yıl kadar önce tanımlanmıştır ⁽⁸⁾.

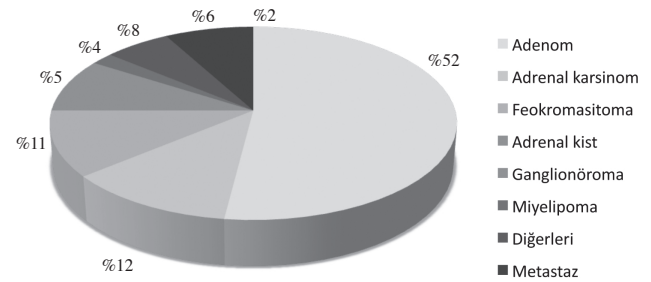
Tablo 1. Rastlantsal adrenal kitle ile başvuran hastaların dağılımı-DEÜTF verileri.

Radyolojik Sonuçlar (n=376) (%)	Hormonal Sonuçlar (n=343) (%)
Adenom	Non-fonksiyone adenom
ACC	Subklinik CS
Malign Feokromositoma	Feokromositoma
Benign Feokromositoma	Cushing Sendromu
Adrenal Kist	PHA
Adrenal Myelolipoma	
Adrenal Metastaz	

ACC: Adrenokortikal Karsinom, Subklinik CS: Subklinik Cushing Sendromu, PHA: Primer Hiperaldosteronizm, DEÜTF; Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı.

Cerrahi olarak çıkarılan adrenal insidentalomalara büyük bir kısmı fonksiyonel olmayan kortikal

adenomlardır ⁽⁹⁾. Diğer çıkarılan benign kitleler; nodüler hiperplazi, adrenal kist, miyelolipom, ganglionörom, hematom, hamartom, hemanjiom, leiomyom, nörofibrom, teratom yanında, fungal enfeksiyonlar, tüberküloz, ekinokokozis ve nokardiozis gibi enfeksiyonlardır. Cerrahi olarak çıkarılan insidentalomalarda mortalitesi yüksek kitlelerin başında Feo ve primer karsinom gelir ⁽⁹⁾.



Şekil 1. Adrenal insidentaloma etiolojisinin dağılımı ⁽⁹⁾.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Şubat 2014 ile Şubat 2015 tarihleri arasında Etik Kurul onayı alınarak Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran ve başka yakınmalar nedeniyle yapılan USG, BT veya MR ile adrenal kitle saptanan 18 yaş üstü toplam 64 Aİ’li hastaların tümü dâhil edildi. Bu çalışma ile adrenal insidentalomalara sıklığı, hormonal durumu, görüntüleme yöntemlerindeki özellikleri ile hastaların demografik verilerinin incelenmesi ve literatüre göre içerdiği benzerlik ve farklılıkların irdelenmesi amaçlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınması ve sigara kullanımı ile görüntüleme yönteminin şekli, saptanan kitle boyutu ve lokalizasyonu kaydedildi. Hastaların eşzamanlı komorbid hastalıkları, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) kaydedildi.

Adrenal İnsidentalomalara Değerlendirmesi

İnsidental adrenal kitlelere yaklaşımda henüz optimal tanısal yöntem tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıntılı fizik muayene ve anamnez ile toplanan veriler ileri testler ve görüntüleme yöntemleri ile olgunlaştırılmalıdır.

Tablo 2. İnsidental adrenal kitlesi olan hastaların laboratuvar değerlendirmesi.

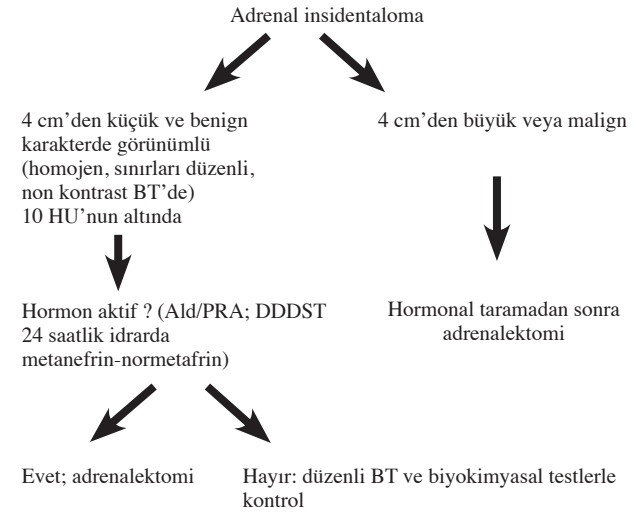
Tanı	Tarama testi	Doğrulama testi
Subklinik Cushing sendromu	1 mg ile gecelik deksametazon supresyon testi;	24 saatlik idrar kortizol atılımı, gece yarısı tükürük kortizol ölçümü, ve 2 günlük yüksek deksametazon testi
Feokromasitoma	24 saatlik idrarda metanefrin ve katekolamin ölçümü	I-123 metaiodobenzilguanidine sintigrafisi, MR ve cerrahi
Primer aldosteronizm	Hastalar spironolakton, eplerenon, ACEİ veya yüksek doz amiloride dışında herhangi bir antihipertansif tedavi alırken, sabah plazma aldosteron ve renin aktivite ölçümü, plazma aldosteron (ALD)/renin aktivite (PRA) oranı ≥ 30 ve plazma aldosteron konsantrasyonu ≥ 15 ng/dl olması	Salin infüzyon testi veya 24 saatlik idrarda aldosteron atılım testi, adrenal venöz örnekleme

Biyokimyasal Değerlendirme

Yirmi dört saatlik idrarda katekolamin metabolit ölçümlerinin yanlış pozitifliğine engel olmak amacıyla tüm hastaların aldıkları trisiklik antidepresanlar, anksiyolitik ajanlar, asetaminofen, selektif olmayan α -bloker, fenoksibenzamin, β -blokerler, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, sempatomimetikler 2 hafta öncesinden kesildi. Hipertansiyonu olanlara bu sürede kullanmaları için alfa bloker reçetelendi. İki haftanın sonunda hastalar idrarlarını, içine 20 ml 6N HCl içeren kaba topladılar. Yirmi dört saatlik idrarda, normetanefrin, metanefrin kromatografik ölçüldü. Primer aldosteronizm tanısını ekarte etmek içinde hastalar diüretik kullanıyorsa 6 hafta önceden, β -blokerler, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, dihidropiridinler ise 2 hafta önceden kesilerek sabah 2 saat ayakta kaldıktan sonra plazma ALD ve PRA için kan alındı. Hastaların kanları alınmadan önce potasyum düzeyleri kontrol edildi. Eğer potasyum düzeyleri < 3 mmol/L ise 3 gün potasyum replasmanı sonrası potasyum düzeyi normale gelince test yapıldı. Plazma ALD ve PRA, RIA ile ölçüldü. Primer aldosteronizm tanısı için ALD/PRA oranı kullanıldı. Aldosteron (ng/dl) ile PRA (ng/ml/saat) oranı > 30 ve PRA referans değerleri altında saptandığında doğrulama testleri ile teyit edildikten sonra primer hiperaldosteronizm olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara hiperkortizolizm taraması amacıyla gece saat 23:00'da 1 mg deksametazon verildi ve sabah 08:00'da kortizol için kan alındı. RIA yöntemiyle çalışıldı. DST testinde kortizol değeri < 1.8 $\mu\text{g/dl}$ (50 nmol/L) saptanan hastalarda SCS ekarte edildi.

Çalışmaya yukarıdaki veriler ışığında yapılan taramalar değerlendirilen hastalar dâhil edilmiştir.



Şekil 2. Adrenal insidentaloma yönetimi.

Radyolojik Değerlendirme

Tüm adrenal kitleler, adrenal dışı nedenlerle tanısal amaçla çekilen abdominal USG, abdominal veya torakal BT sonucu saptanıp polikliniklerimize gönderilmişti. Hastaların çekilen görüntülemeleri hastane-miz radyoloji bölümünde bu konuda deneyimli aynı uzman radyolog tarafından değerlendirildi.

İstatistik

İstatiksel analizler SPSS 18.0 istatistiksel paket programında kaydedildi. Betimleyici istatistikler olarak sürekli değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değerleri, kategorik değişkenler için n ve % değerleri verildi.

BULGULAR

Yaptığımız çalışma dahil, hastanemiz dahiliye ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran 64 Aİ'li hasta dâhil edildi. Hastaların 53'ünü (% 82,8) kadın, 11'ini (%17,2) erkekler oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 56,02 yıl olarak hesaplandı. En büyük yaş ile en küçük yaş arasındaki fark 45'ti. Yaş için minimum değer 32, maksimum değer 77'di. Hastaların 30'unda (% 46,8) HT, 13'ünde (%20,3) DM, 1'inde (%1,5) KAH saptanmıştı. Hastalardan birinde izlemde lenfoma geliştiği gözlenmiştir. Sigara içimi sorgulandığında ise 13 (%20,3) bireyin sigara kullandığı öğrenilmiştir. Aİ'li 64 hastanın 5'inde (%7,8) USG, 33'ünde (%51,5) MRG, 26'sında (%40,6) BT kullanılmıştır. Kitle yönü 27'sinde (%42,1) sağ taraf, 37'sinde (%57,9) ise sol taraftır. Kitle boyutlarının ortalaması ise 20,59 mm olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara içimi oranları.

Hasta sayısı	n	%
Cinsiyet		
Erkek	11	17,2
Kadın	53	82,8
Yaş ortalaması	56,02±11,69	
Eşlik eden hastalık		
HT	30	46,8
DM	13	20,3
KAH	1	1,5
Malignite	1	1,5
Sigara içimi	13	20,3

Tablo 4. Görüntüleme yöntemi, kitle yönü ve ortalaması.

Radyolojik görüntüleme	N: 64	%
USG	5	7,8
BT	26	51,5
MRG	33	40,6
Kitle yönü		
Sağ	27	42,1
Sol	37	57,9
Kitle boyut ortalaması	20,59±8,958	

Biyokimyasal olarak tüm hastalar SCS açısından 1 mg deksametazon supresyon testi yapılmış olup, baskılanmayan dokuz hastamızda yapılan ileri tetkikler ile de konfirme edilerek SCS tanısı konulmuştur. Yirmi dört saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeyleri ise tüm hastalarda normal düzeydedir.

Tüm hipertansif hastalar aldosteron/renin aktivitesi açısından taranmış olup, yalnızca birinde yapılan tetkikler sonucu hiperaldosteronizm saptanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamıza hastanemiz dahiliye ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran Aİ olgularından biyokimyasal ve radyolojik olarak analizi yapılan toplam 64 hasta dâhil edildi. Yayınlarda, adrenal insidentalomaların 5.-7. dekatlarda pik yaptığı gösterilmiş olup, tanı konulduğu andaki yaşı 55 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, literatür bilgisi ile benzer olarak yaş ortalaması 56 yıl olarak bulundu. Adrenal kitlelerde, kadın erkek oranı 1,2-1,3 olarak bildirilmiştir. Kasperlik ve ark.'nın yaptığı 208 kişiyi kapsayan bir çalışmada bu oran 2,5 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda, kadın/erkek oranı 4,8 (53 K / 11 E) ve bu veri diğer çalışmalar ile kıyaslandığında daha yüksek bir değer olarak göze çarpmaktadır⁽⁹⁻¹¹⁾. Bazı yazarlar, nonfonksiyonel adenomlarla DM ve HT'nin diğer komorbidite yaratan hastalıklara göre daha sık birlikte görüldüğünü bildirmişlerdir⁽¹²⁾. Çalışmamızda da benzer olarak Aİ'lere eşlik eden en sık hastalıkların HT (%46,8) ve DM (%20,3) olduğu belirlenmiş olup, yalnızca %1,5'unda KAH saptanmıştır.

Adrenal kitlelerin tanısında, BT en önemli görüntüleme yöntemlerinden olup, MR ve USG'ye oranla daha sık kullanılmıştır. Ancak çalışmamıza alınan 64 hastanın 5'inde (%7,8) USG, 33'ünde (%51,5) MRG, 26'ında (%40) BT kullanılmış olup, literatüre göre BT kullanılma sıklığında düşüklük göze çarpmaktadır⁽¹²⁾. İnsidentalomaların, çeşitli çalışmalarda %50-60 sağ tarafta, %30-40 sol tarafta, %10-15 bilateral olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda, kitle yönü 27'sinde (%42,1) sağ taraf, 37'sinde (%57,9) ise sol tarafta olup, literatüre göre farklılık saptanmıştır. Kitle boyutlarının ortalaması ise 20,59 mm'dir. Biyokimyasal olarak tüm hastalar SCS açısından 1 mg dexametazon supresyon testi yapılmış olup, baskılanmayan 9 (%14) hastamızda yapılan ileri tetkikler ile de konfirme edilerek SCS tanısı konulmuştur. Yirmi dört saatlik idrarda metanefrin ve normetanef-

rin düzeyleri ise tüm hastalarda normal düzeydedir. Tüm hipertansif hastalar aldosteron/renin aktivitesi açısından taranmış olup, yalnızca birinde (%1,5) yapılan tetkikler sonucu hiperaldosteronizm olarak değerlendirilerek operasyona yönlendirilmiş olup, patoloji sonucunda malignite lehine bulguya rastlanmamıştır. Adrenal kitlelerin yaklaşık %70-85'i non-fonksiyonel olup, %10-15'i ise hormon salgılamaktadır. En çok salgılanan hormon ise çalışmamızda da görüldüğü gibi kortizoldür (%10-15). Adrenal meduladan katekolamin salgılanması sonucu ortaya çıkan feokromositomaya %7-10 oranında rastlanmaktadır. Ancak çalışmamızda hiçbir hastada feokromositoma düşündürülecek radyolojik, biyokimyasal ve klinik bulguya rastlanmamıştır. Aldosteron üreten adenom yapılan çalışmalarda %1,1 ila 10 arasında görülmekte olup, hastalarımızdan yalnızca bir tanesinde aldosteronizm ile uyumlu bir tablo görülmüştür^(11,13). Adrenokortikal karsinomlar ise çok ender görülmekte olup, yıllık insidansı 1-2/milyondur. Hastaların yaklaşık %75-80'inde kortizol ve/veya androjenin fazla salgılanmasına ait klinik belirtiler gözlenmektedir⁽¹⁴⁾. Aİ yönetiminde sitoloji, adrenal adenom ile adrenokortikal kanseri ayırt edemez, ancak adenale metastazdan veya enfeksiyondan kuşkulaniyorsa yapılabilir. Yapılan retrospektif bir çalışmada 15 adrenal insidentaloma (Aİ) olgusuna yapılan biyopsinin 12'si tanısal olmayıp, metastaz kuşkusu ile biyopsi yapılan 4 olgunun ise ikisinde alınan sonuç tedavi planında bir değişiklik yaratmamıştır⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda yalnızca bir hastamızda izlemde lenfoma geliştiği görülmüş olup, hastalarımızdan hiçbirinde adrenokortikal karsinom olgusuna rastlanmamıştır. Metastaz veya enfeksiyon düşünülen hastamız olmadığı için biyopsi yapılmamıştır. Sonuç olarak, adrenal bezde saptanan tesadüfi kitleler iyi araştırılmalı, tanı, tedavi yönetimi ve sonrasında takipleri dikkatli yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chidiac RM, et al. Incidentaloma: A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-253. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70242-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70242-5)
2. Sezgin B, Mazhar MT, Kılınç F, Pekkolay Z, Soylyu H, Tuzcu A. Non functioning adrenal incidentalomas may be associated with insulin resistance. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2014;5(4):589-591.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2014; s:72.
4. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-484.
5. Eustachius, B. *Opuscula, Anatomica de Renum structura, Efficio et Administratione*. Venice: VV Lucchino; 1564. Cited by: Hiatt, JR, Hiatt, N. The Conquest of Addison's Disease. *Am J Surg* 1997;174:280.
6. Gaunt R. History of the adrenal cortex. *Handbook of Physiology, Endocrinology Adrenal Gland*. Washington, DC: *Am Physiol Soc* 1975; 1-12.
7. Welbourn RB. Anonymous. The history of endocrine surgery. New York: Praeger; 1990:147-210.
8. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery* 1982;92(5):866-74.
9. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G. 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.
10. Tutuncu NB, Gedik O. Adrenal incidentaloma: report of 33 cases. *J Surg Onkol* 1999;70:247-50. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199904\)70:4<247::AID-JSO9>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199904)70:4<247::AID-JSO9>3.0.CO;2-O)
11. Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;146:61-6. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1460061>
12. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.
13. Hande P, Nurten İ, Selime E, Deniz S, Canan E, Şazi İ, Altı aylık dönemde endokrinoloji polikliniği'ne başvuran adrenal insidentaloma hastalarının retrospektif değerlendirilmesi: Tek merkez sonuçları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;38:91-95.
14. Lacroix A . Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4812-22. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0990>
15. Quayle FJ1, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007;142(4):497-502; discussion 502-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2007.07.013>