POLSKIE TOWARZYSTWO ENDOKRYNOLOGII DZIECIĘCEJ

Vol. 10/2011 Nr 1(34)

Endokrynologia Pediatryczna
Pediatric Endocrinology

Adrenal incidentaloma – przypadkowo wykryte guzy nadnerczy u dzieci jako problem diagnostyczny

Adrenal Incidentaloma – Incidentally Discovered Adrenal Tumors in Children as a Diagnostic Challenge

[1,2,3]Mieczysław Szalecki, [3]Ewa Godowska, [1]Agnieszka Lecka-Ambroziak, [4]Ewa Małunowicz, [1]Maria Ginalska-Malinowska

[1]Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa,
[2]Wydział Nauki o Zdrowiu UJK, Kielce, [3]Oddział Endokrynologiczno-Diabetologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy, Kielce,
[4]Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, IP-CZD, Warszawa

Adres do korespondencji: Agnieszka Lecka-Ambroziak, alecka@amwaw.edu.pl, Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Al. Dzieci Polskich, 04-730 Warszawa

Słowa kluczowe: incidentaloma nadnerczy, ganglioneuroma, rak kory nadnerczy
Key words: adrenal incidentaloma, ganglioneuroma, adrenocortical carcinoma

STRESZCZENIE/*ABSTRACT*

Wraz z rozwojem badań obrazowych przypadkowo wykryte guzy nadnerczy (*adrenal incidentaloma*) stają się obecnie częstym problemem klinicznym. Analizując prace dotyczące większych grup pacjentów dorosłych (piśmiennictwo dotyczące dzieci jest nieliczne), przedstawiono diagnostykę, w tym parametry najbardziej użyteczne w ocenie czynności nadnerczy oraz w podejmowaniu decyzji o interwencji chirurgicznej. Analizę uzupełniono przedstawieniem pięciu przypadków pediatrycznych z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy o różnej etiologii. Endokrynol. Ped. 10/2011;1(34):75-82.

Diagnosis of an incidental adrenal mass (*incidentaloma*) has been relatively common clinical problem since wider use of sensitive noninvasive methods of imaging. On the base of review of literature we present the most important clinical and hormonal evaluation of incidentally discovered adrenal mass. The analysis is supported by presenting 5 pediatric patients with different etiology of adrenal incidentaloma. Pediatr. Endocrinol. 10/2011;1(34):75-82.

Wstęp

Adrenal incidentaloma – przypadkowo wykryte guzy nadnerczy to nieprawidłowe masy w obrębie nadnerczy wykryte za pomocą badań obrazujących jamy brzusznej. Rozwój radiologii spowodował, że coraz częściej nowoczesne, nieinwazyjne metody obrazujące pozwalają na uwidocznienie nadnerczy i określenie występującej w nich patologii. Wykrywanie *incidentaloma* nadnerczy stało się stosunkowo częste, niosąc ze sobą trudności diagnostyczne i terapeutyczne [1, 2].

Ultrasonografia jest wstępnym badaniem obrazującym, pozwalającym na ogólne stwierdzenie nieprawidłowości anatomii nadnerczy. Niewielkie guzy nadnerczy, których średnica nie przekracza 3 cm, wydają się trudne do uwidocznienia za pomocą ultrasonografii. Znane są jednak przypadki rozpoznania guzów już o średnicy 0,6 cm. Wśród małych guzków najczęstsze są guzki kory nadnerczy, w tym zarówno gruczolaki powodujące zespół Cushinga, wirylizację, jak i niewykazujące aktywności hormonalnej. Znacznie rzadziej mały guzek może pochodzić z rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny). Duże guzy nadnerczy, o średnicy powyżej 5 cm, są zwykle łatwo wykrywalne. Guz taki położony jest zwykle ponad górnym biegunem nerki, schodząc na jej przednią powierzchnię i niekiedy przemieszczając nerkę ku dołowi. W wieku dziecięcym najczęstszym tego rodzaju guzem jest *neuroblastoma*. Rak kory nadnerczy przeważnie jest również guzem o dużej średnicy. Badanie ultrasonograficzne nie pozwala na określenie stopnia złośliwości guza, wykazując zwykle lity twór, którego echostruktura może być różna w zależności od występowania obszarów krwawienia i martwicy w obrębie masy guza [1, 3, 4].

Tomografia komputerowa (CT), tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT) oraz rezonans magnetyczny (MRI) w większości przypadków pozwalają na ustalenie dokładnej lokalizacji guza oraz na ocenę charakteru zmiany. Zmianę łagodną charakteryzuje średnica poniżej 5 cm, gładkie zarysy, ostre odgraniczenie, jednorodne wzmocnienie sygnałów w CT i słabe wzmocnienie w MRI. Zmianę złośliwą cechuje średnica powyżej 5 cm, nieregularne zarysy, gorsze centralne wzmocnienie zmiany w CT, spowodowane obecnością martwicy i zwapnień oraz silne wzmocnienie sygnału w obrazach T2-zależnych w MRI [1, 3, 5]. CT nie pozwala na odróżnienie części rdzennej od części korowej nadnerczy. Gruczolaki wywodzą się z warstwy korowej nadnerczy, aktywne hormonalnie ujawniają się klinicznie jako zespół Cushinga, wirylizacja lub zespół Conna. Są to zazwyczaj małe guzki, nadnercze po stronie guza jest zniekształcone i powiększone. Zarysy nowotworu są gładkie, a struktura jednorodna. Rak nadnercza wywodzi się z komórek warstwy korowej, ma przeważnie duże rozmiary, zarysy nacieku są nieregularne, a struktura niejednorodna z torbielowatymi ogniskami martwicy i wylewów. Stosunkowo często stwierdza się obecność bezpostaciowych zwapnień. Guzy chromochłonne wywodzą się najczęściej z rdzenia nadnerczy. Są to guzy o średnicy zazwyczaj ponad 3 cm, okrągłe, gładkościenne, o niejednorodnej strukturze, z obecnością ognisk martwicy, wylewów i torbieli rzekomych w centralnej części zmiany. W przypadku podejrzenia pojedynczego przerzutu do nadnercza zmianę należy różnicować z gruczolakiem.

W diagnostyce obrazowej przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy wzrasta rola scyntygrafii nadnerczy z użyciem radioaktywnych znaczników, tj. znakowanych analogów cholesterolu: Scinadrenu (Se-75 6-selenomethylnorcholesterol), NP.-59 (J-131 6-jodomethylnorcholesterol) [1, 3].

W 1983 r. Copeland opisał, że guzy nadnerczy zostały przypadkowo wykryte u 0,6% dorosłych poddanych badaniu CT jamy brzusznej. W badaniach autopsyjnych stwierdził stosunkowo częste występowanie gruczolaków (1,4 do 8,7%) w porównaniu do przypadków raka nadnerczy (0,0006 do 0,00017%) [6]. W 1997 roku Bondanelli ocenił wykrywalność *incidentaloma* nadnerczy na średnio 0,7% badań CT jamy brzusznej i pomiędzy 1,4 a 8,7% badań autopsyjnych [7]. W innych publikacjach wykrywalność *incidentaloma* nadnerczy w badaniach CT kształtuje się na poziomie 1–3%, z tendencją wzrostową wynikającą z zastosowania nowych aparatów o podwyższonej rozdzielczości [8]. Wszyscy autorzy podkreślają silny związek pomiędzy rozmiarem guza a ryzykiem złośliwości [1, 3, 9, 10]. Ponad 92% symptomatycznych raków nadnerczy ma średnicę ponad 6 cm, natomiast tylko 0,025% gruczolaków ma średnicę większą niż 6 cm [3]. Herrera opisuje częste występowanie zmian o średnicy poniżej 1 cm u osób starszych. Patofizjologiczna hipoteza ich pochodzenia jest przypisywana epizodom niedokrwienia, po których następuje kompensacyjna regeneracja, zwłaszcza u pacjentów z miażdżycą, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [9].

Opis pacjentów

Przedstawiamy opis pięciu pacjentów z *incidentaloma* nadnerczy diagnozowanych i leczonych w ciągu ostatnich 13 lat w Oddziale Endokrynologiczno-Diabetologicznym Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Kielcach oraz w Klinice Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD w Warszawie.

Pacjent 1

Chłopiec 14-letni, dotychczas rozwijający się prawidłowo, przyjęty do Oddziału celem diagnostyki guza w okolicy nadnercza lewego, rozpoznanego w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, wykonanym w trakcie diagnostyki bólów brzucha. W kolejnych badaniach ultrasonograficznych potwierdzono obecność nieprawidłowej masy wielkości 3,3 x 5 cm, o niejednorodnej echogeniczności. CT jamy brzusznej wykazało niejednorodną masę guzowatą, nieulegającą wzmocnieniu, położoną w okolicy bieguna nerki lewej, odpowiadającą guzowi nadnercza. W badaniu scyntygrafii nerek stwierdzono rozlane uszkodzenie struktury obydwu nerek, bardziej zaawansowane w nerce lewej. Wykonano badania hormonalne w surowicy krwi: androstendion, DHEAS, 17-OHP, testosteron, aldosteron, rytm dobowy kortyzolu, test z Synacthenem, ACTH, LH, FSH, prolaktyna. Ponadto oceniono w dobowej zbiórce moczu (DZM) poziom 17-ketosteroidów (17-KS), kwasu wanilinomigdałowego VMA. Wszystkie badania hormonalne nie wykazywały gruczolaka hormonalnie czynnego. Guz usunięto operacyjnie w Klinice Chirurgii IP-CZD. Badaniem histopatologicznym rozpoznano *ganglioneuroma*. Badania hormonalne wykonane po zabiegu były prawidłowe.

Pacjent 2

Chłopiec 8-letni, pozostający pod opieką Poradni Hepatologicznej z powodu antygenemii HBs i HBe, operowany z powodu przepukliny pachwinowej w 1990 roku i tonsilektomii w 1997 roku. W wywiadzie u chłopca okresowe bóle brzucha. Przyjęty do Oddziału celem diagnostyki guza nadnercza lewego stwierdzonego w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej. CT jamy brzusznej uwidoczniło izointensywny guz nadnercza lewego, ulegający nieznacznemu wzmocnieniu kontrastowemu, o wymiarach około 2,4 x 1,5 x 0,2 cm, ze zwapnieniem ok. 5 mm. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy dysmorfii, niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Wykonano następujące badania hormonalne w surowicy krwi: androstendion, DHEAS, 17-OHP, testosteron, aldosteron, rytm dobowy kortyzolu, test z Synacthenem, ACTH, LH, FSH, prolaktyna. Ponadto oceniono w DZM poziom 17-KS, katecholamin (adrenalina, noradrenalina, dopomina) i ich metabolitów (VMA, HVA, 5-HIAA). Stwierdzono poziom 5-HIAA w DZM w górnej granicy normy – 6,3 μg/mg kreatyniny (norma śr. 5,0 μg/mg kreatyniny) oraz podwyższone stężenie enolazy neurospecyficznej w surowicy (NSE): 25,03 μg/l (norma do 12,5 μg/l). Guz usunięto operacyjnie w Klinice Chirurgii IP-CZD. Badaniem histopatologicznym rozpoznano *ganglioneuroma*.

Pacjent 3

Chłopiec 2,5-letni, pozostający pod stałą opieką kardiologiczną z powodu zespołu Wolfa–Parkinsona–White'a oraz wady serca pod postacią ubytku międzyprzedsionkowego ASD II w wywiadzie, miał wykonane badanie USG jamy brzusznej z powodu okresowych zaparć. W badaniach stwierdzono początkowo dobrze odgraniczoną, hipoechogenną zmianę o średnicy 3 cm w dolnym biegunie prawego płata wątroby, mogącą odpowiadać torbieli wątroby. W trakcie hospitalizacji w oddziale chirurgii szpitala rejonowego w badaniu CT wykazano guz nadnercza prawego o średnicy 3 cm, składający się z części torbielowatej oraz z części litej, wzmacniającej się po podaniu kontrastu. Obraz pozostałych narządów był prawidłowy. Przeprowadzono prawostronną adrenalektomię, usuwając dobrze otorebkowany guz o średnicy 3,5 cm. W okresie okołooperacyjnym oraz po zabiegu nie stosowano hydrokortyzonu. Histopatologicznie rozpoznano raka kory nadnercza, z obecnymi cechami *pheochromocytoma* (w różnicowaniu brano pod uwagę *mixed pheochromocytoma*). Dwa tygodnie po operacji przeprowadzono badanie dobowego rytmu wydzielania kortyzolu, które było prawidłowe. Po przyjęciu dziecka do IP-CZD, które nastąpiło 1,5 miesiąca po zabiegu operacyjnym, wykonano szereg badań hormonalnych, których wyniki oceniono jako prawidłowe (tabela I). Przed zabiegiem operacyjnym nie wykonano niestety żadnych badań hormonalnych; z wywiadu nie wynika, aby przed operacją występowały u chłopca objawy kliniczne hiperandrogenizmu lub hiperkortyzolemii. Przeprowadzono powtórną ocenę histopatologiczną guza. Spośród dziewięciu kryteriów oceny złośliwości guzów kory nadnercza wg Weissa [10, 11] stwierdzono obecność pięciu (graniczna ilość mitoz 5/50,

architektura świadcząca o cechach złośliwości, mała ilość komórek z jasną cytoplazmą, martwica, naciekanie torebki). Wykazano również częściowo dodatnie reakcje immunohistochemiczne w kierunku *pheochromocytoma* (chromogranina, synaptofyzyna). Po konsylium z udziałem endokrynologa, onkologa oraz patologa – w związku z radykalnością zabiegu operacyjnego oraz niewielkim rozmiarem guza – nie zalecono dodatkowego leczenia farmakologicznego. Zaplanowano regularne kontrolne badania hormonalne i obrazowe co 8–12 tygodni w pierwszym roku po zabiegu operacyjnym. W profilu steroidowym w DZM wykonanym pięć miesięcy po operacji obserwowano przejściowe wysokie wydalanie metabolitów kortyzolu, z podwyższonym poziomem tetrahydro-11-deoksykortyzolu (THS) (tabela I). Sugerowało to kompensacyjne pobudzenie osi nadnerczowej przy subklinicznej niedoczynności nadnerczy. W trakcie 6-letniej obserwacji nie wystąpił nawrót choroby.

Pacjent 4

U 11-letniego chłopca, dotychczas zdrowego, w badaniu USG jamy brzusznej, wykonanym po urazie klatki piersiowej i brzucha, w szpitalu rejonowym stwierdzono guz prawego nadnercza o wymiarach 29 x 25 x 34 mm. W badaniu CT wykazano powiększone nadnercze prawe o wymiarach 39 x 24 x 46 mm, o zwiększonej gęstości, niewzmacniające się po podaniu kontrastu. Chłopca skierowano do IP-CZD. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono wysoki wzrost (na poziomie 97 centyla), niewielkie cechy androgenizacji w budowie ciała, dość zaawansowany rozwój cech płciowych (axillarche 2, pubarche 2, jądra o poj. 10 ml). W badaniach dodatkowych wykazano przyspieszony wiek kostny (13 lat), podwyższony poziom androgenów nadnerczowych w surowicy (androstendion – 160 ng/dl, norma 31–65 ng/dl; DHEAS – 1733 ng/ml, norma – 420–1090). Wynik profilu steroidowego w DZM oraz dobowy rytm kortyzolu – prawidłowe. Ponadto wykonano badania w kierunku *pheochromocytoma*, w których nie wykazano odchyleń od normy (katecholaminy i metabolity katecholamin w DZM). W kontrolnych badaniach CT wykazano zmniejszanie się wymiarów nadnercza, po miesiącu od urazu wymiary nadnercza wynosiły 12 x 19 x 19 mm, po trzech miesiącach 8 x 17 x 10 mm. W kontrolnych badaniach hormonalnych nie stwierdzono progresji androgenizacji. Ostatecznie rozpoznano krwiak pourazowy u chłopca ze współistniejącym szybko postępującym pokwitaniem.

Pacjent 5

17-letni pacjent Poradni Endokrynologicznej IP-CZD z otyłością od wczesnego dzieciństwa, u którego w badaniu USG jamy brzusznej wykonanym w rejonie stwierdzono cechy stłuszczenia wątroby oraz podejrzenie gruczolaka nadnercza prawego. Ponadto wykazano podwyższone wydalanie kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (419 nmol/24 godz., norma 38–208 nmol/24 godz.). W badaniu profilu steroidowego w DZM nie wykazano nieprawidłowości, wydalanie metabolitów kortyzolu było w normie. W trakcie hospitalizacji wykonano badanie CT jamy brzusznej, w którym stwierdzono pogrubiałą odnogę przyśrodkową nadnercza lewego, nasuwającą podejrzenie mikrogruczolaka. Wyniki badań hormonalnych w surowicy: poranne stężenie kortyzolu (nieudane badanie rytmu dobowego kortyzolu), poziom androgenów nadnerczowych były w granicach normy. Zaplanowano kontrolne badanie USG jamy brzusznej i badania hormonalne za trzy miesiące, badanie CT za sześć miesięcy.

Tabela I. Pacjent 3: porównanie wyników badań hormonalnych w surowicy 1,5 miesiąca, 5 miesięcy oraz 12 miesięcy po operacji

Table I. *Patient 3: comparison of hormonal evaluation 1,5 months, 5 months and 1 year after the surgery*

	DHEA-S [ng/ml]	androstendion [ng/dl]	testosteron [pg/ml]	profil steroidowy
1,5 miesiąca po operacji	24	4,4	< 50	norma
5 miesięcy po operacji	65	19	22,5	↑ metabolity aldosteronu, kortyzolu, THS*
12 miesięcy po operacji	29	< 4	< 50	norma
Norma	180-800	8-50	30-100	

*THS – tetrahydro-11-deoksykortyzol

Tabela II. Rodzaje guzów nadnerczy (wg Lightnera)
Table II. *Types of adrenal tumors*

Hormonalnie czynne	Hormonalnie nieaktywne
Guzy chromochłonne Gruczolak produkujący kortyzol Gruczolak produkujący androgeny Gruczolak produkujący aldosteron Rak kory nadnerczy	Nieme guzy chromochłonne Przedkliniczny zespół Cushinga *Neuroblastoma* – guz niemy *Ganglioneuroma* – guz niemy *Lipoma* *Mielolipoma* Torbiele Ogniska infekcji (*histoplasmosis*, *blastomycosis*, *tuberculosis*) Ogniska krwotoczne Przerzuty nowotworowe

Dyskusja

Przedstawione opisy przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy u dzieci wskazują na różnorodną etiologię zmian w nadnerczach. Pomimo braku objawów klinicznych u dwóch pacjentów w badaniu histopatologicznym usuniętych guzów rozpoznano *ganglioneuroma* (pacjent 1 i 2). U jednego pacjenta rozpoznano guz kory nadnercza o cechach złośliwości (pacjent 3). Zmiany w nadnerczach mogą mieć również etiologię pourazową (pacjent 4). U ostatniego opisywanego pacjenta zmiana w nadnerczu sugeruje obecność mikrogruczolaka, co jednak nie znajduje potwierdzenia w badaniach hormonalnych. Różna etiologia *incidentaloma* nadnerczy u dzieci wskazuje na konieczność szczegółowej diagnostyki obrazowej i hormonalnej, czujnej obserwacji zmian oraz podejmowania leczenia chirurgicznego w przypadkach wątpliwych.

Herrera, analizując grupę 342 pacjentów z *incidentaloma*, stwierdził, że wskazaniami do wykonania badania CT jamy brzusznej, podczas którego wykryto zmiany w nadnerczach, były: bóle brzucha (36%), znane choroby jamy brzusznej i klatki piersiowej (19%), choroby nerek (12%), dolegliwości z układu mięśniowo-stawowego (8%). Choroby współistniejące obejmowały cukrzycę (9%), nadciśnienie tętnicze (26%) i choroby sercowo-naczyniowe (13%) [9]. W pracy Kasperlik-Załuskiej, obejmującej 208 pacjentów, najczęstszą cechą kliniczną było nadciśnienie tętnicze (36 pacjentów), otyłość (23), cukrzyca (8), choroba Addisona (6), hirsutyzm [2]. Najczęstszym wskazaniem do badania USG były bóle brzucha, bóle okolicy krzyżowej, kamica, zakażenie układu moczowego, krwiomocz, krwinkomocz [12]. W dwóch pierwszych opisanych przez nas przypadkach pacjenci zgłaszali bóle brzucha, u trzeciego pacjenta występowały okresowe zaparcia. U ostatniego z opisanych pacjentów od wczesnego dzieciństwa występowała otyłość.

W trakcie diagnostyki przypadkowo wykrytych zmian w nadnerczach ważne jest określenie ich aktywności hormonalnej oraz charakteru (cechy złośliwości, zmiana pierwotna czy przerzutowa). Można wyróżnić trzy postacie: mikrogruczolakowatość obejmującą oba nadnercza oraz zwykle występujące jednostronnie gruczolak i rak nadnerczy. W tabeli II przedstawiono rodzaje guzów nadnerczy z podziałem na zmiany czynne i nieaktywne hormonalnie [13, 14].

Częstość występowania poszczególnych zmian w nadnerczach jest różna. Występowanie pierwotnego raka nadnercza określa się na 0,06–0,27 na 100 tys. Nieme *pheochromocytoma* występuje w 5,3% przypadków [7]. Według Mansmanna, dokonującego przeglądu kilkudziesięciu opublikowanych prac dotyczących serii *incidentaloma* nadnerczy (większość prac obejmowała grupy powyżej 20 pacjentów), częstość występowania pośród nich poszczególnych rodzajów guzów nadnerczy przedstawia się następująco: gruczolak nadnerczy 41%, zmiany przerzutowe 19%, rak kory nadnerczy 10%, *mielolipoma* 9%, *pheochromocytoma* 8% [1]. Charakterystycznymi objawami zmian przerzutowych w nadnerczach są: obustronna lokalizacja i objawy niedoczynności kory nadnerczy. Najczęstszymi nowotworami dającymi przerzuty do nadnerczy są rak piersi, nerek i płuc [2, 7]. Zakres badań hormonalnych i częstotliwość ich powtarzania w przypadkach początkowo negatywnych pozostają kontrowersyjne. W tabeli III przedstawiono badania hormonalne proponowane w diagnostyce guzów nadnerczy [8, 9, 13, 15, 16].

Wstępnym badaniem hormonalnym w kierunku nadczynności kory nadnerczy jest oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy i jego rytmu dobowego oraz wolnego kortyzolu w DZM. Są to badania ważne tym bardziej, że guzy nadnerczy są przyczyną hiperkortyzolemii u 60–80% dzieci, u dorosłych natomiast u 15–20% [15]. U pacjentów bez klinicznych objawów zespołu Cushinga, z prawidłowym podstawowym wydzielaniem kortyzolu stwierdzono brak hamowania kortyzolu po podaniu deksametazonu. W tych przypadkach, określanych jako przedkliniczny zespół Cushinga, adrenalektomia przywróciła prawidłowe hamowanie kortyzolu po deksametazonie [7, 17, 18]. Test z deksametazonem oraz test z CRH są najbardziej wartościowymi metodami diagnostycznymi w przypadku, gdy poziom kortyzolu w surowicy i wydalanie 17-OHCS nie przekracza górnej granicy normy [7, 15, 19]. Istnieje również wiele dowodów, że u pacjentów z niemym gruczolakiem nadnerczy pojawiają się zaburzenia wydzielania kortyzolu. Nieprawidłowy rytm dobowy kortyzolu jest obserwowany znacznie częściej niż jego wysoki poranny poziom. W niektórych przypadkach opisywany jest łagodny stopień hiperkortyzolemii, niewystarczający do spowodowania klinicznych objawów zespołu Cushinga, ale wystarczający do zahamowania ACTH i w konsekwencji pozostałej tkanki nadnerczowej [17–21].

U niektórych pacjentów można również wykazać bezobjawowy niedobór 21-hydroksylazy (przy braku objawów wrodzonego przerostu nadnerczy) [7, 19, 22]. Bondanelli opisuje nadmierny wzrost 17-OHP po stymulacji ACTH u 19 pacjentów (63%) [7]. Sporne jest, czy defekt enzymatyczny jest niezależny od obecności masy w nadnerczu, co sugeruje stale zwiększoną odpowiedź 17-OHP na ACTH u pacjenta po jednostronnej adrenalektomii, czy raczej jest to ograniczone do tkanki guza, na co wskazuje normalizacja 17-OHP po chirurgicznym usunięciu gruczolaka kory nadnerczy u trzech pacjentów. Drugą hipotezę potwierdzają badania *in vitro*, wykazujące mniejszą ekspresję 21-hydroksylazy mRNA i większą zawartość 17-OHP w nieczynnych hormonalnie gruczolakach nadnerczy w porównaniu z innymi tkankami [23]. Z kolei za pierwszą hipotezą pośrednio przemawia wykrycie lekkiej pooperacyjnej redukcji odpowiedzi 17-OHP na ACTH u pacjentów po operacji *mielolipoma*, co może wskazywać na defekt enzymatyczny komórek nadnerczowych, nieograniczony wyłącznie do komórek guza [7]. W ostatnich latach publikowane są prace dotyczące molekularnych i komórkowych aspektów rozwoju guzów nadnerczy. Opisywane są mechanizmy miejscowej produkcji czynników wzrostowych i cytokin, różnej ekspresji receptorów w tkance guzów [1, 24].

Literatura dotycząca *incidentaloma* nadnerczy wskazuje na różne wyniki badań androgenów nadnerczowych. Osella opisywał obniżenie stężenia DHEA-S jako najczęstsze zaburzenie hormonalne [21]. Kasperlik-Załuska donosiła jedynie o nieprawidłowym poziomie DHEA-S w niektórych przypadkach w grupie kobiet. W grupie mężczyzn wszystkie wartości DHEA-S były poniżej dolnego zakresu normy, jednak większość pacjentów (10/19) miała powyżej 60 lat [2]. Bondanelli wykazał, że podstawowe wartości DHEA-S w jego grupie pacjentów były niższe niż w grupie kontrolnej [7]. Poziomy DHEA-S w odpowiedzi na stymulację ACTH nie zmieniały się znacząco ani u pacjentów z *incidentaloma*, ani w grupie kontrolnej. Jest to zgodne z wynikami poprzednich badań

Tabela III. Badania hormonalne w diagnostyce etiologii guzów nadnerczy
Table III. *Hormonal evaluation of adrenal tumors etiology*

Guzy kory nadnerczy	Guzy rdzenia nadnerczy
Stężenie kortyzolu w surowicy Rytm dobowy kortyzolu Wolny kortyzol w DZM 17-OHCS, 17-KS w DZM Profil steroidowy w DZM Test z CRH Test hamowania deksametazonem Stężenie androgenów w surowicy Stężenie aldosteronu w surowicy Ocena PRA w osoczu Stężenie ACTH w osoczu	Katecholaminy w DZM (adrenalina, noradrenalina, dopamina) Metabolity katecholamin w DZM (VMA, HVA, 5-HIAA) Enolaza neurospecyficzna w surowicy (NSE)

i może być związane z hamowaniem tkanki nadnerczowej w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego w przypadku autonomicznie funkcjonującego guza nadnercza. U pacjentów z guzami produkującymi kortyzol również zostały zarejestrowane niskie wartości DHEA-S. Wobec niejednoznacznych wyników badań stężenie DHEA-S nie wydaje się parametrem rozstrzygającym w diagnostyce guzów nadnerczy [1, 25] .

Rozmiar przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy został uznany za najistotniejszy parametr przy podejmowaniu decyzji dotyczącej interwencji chirurgicznej, ze względu na jego związek z ryzykiem złośliwości (ważne są również w tym wypadku kryteria wysokiego ryzyka złośliwości w badaniach radiologicznych). Usatoff sugeruje, że przy zmianach o średnicy poniżej 6 cm prawdopodobieństwo złośliwości wynosi 1/10000 przypadków. 105/114 przypadków raka nadnerczy (92%) mierzyło powyżej 6 cm, natomiast 94% zmian o średnicy poniżej 5 cm było zmianami łagodnymi [8]. Większość autorów uważa, że operacje powinno przeprowadzać się w przypadku zmian o średnicy powyżej 4 cm; przy podejrzeniu złośliwości niezależnie od średnicy. Mniejsze guzy, szczególnie o średnicy 3–4 cm, powinny być uważnie obserwowane [1, 2, 26–28]. Kryteria do operacji bazujące na rozmiarach guza, podawane w literaturze, wynoszą od 3 do 5 cm [1, 2, 7]. Badania biochemiczne i radiologiczne powinny być powtarzane u nieoperowanych pacjentów po 6 i 18 miesiącach, z podwojeniem czasu trwania tego okresu dla pacjentów z podejrzeniem raka nadnerczy [7].

Wnioski

1. Przegląd piśmiennictwa wskazuje na konieczność szczegółowej diagnostyki hormonalnej w przypadku *incidentaloma* nadnerczy, ponieważ duża liczba pacjentów bez ewidentnych objawów choroby ma subtelne zmiany funkcji kory i rdzenia nadnerczy.
2. Wskazania do zabiegu operacyjnego są ustalane głównie na podstawie rozmiarów guza oraz wyników badań hormonalnych i obrazowych.
3. Przedstawione przypadki *incidentaloma* nadnerczy u dzieci wskazują na ich różnorodną etiologię, co wymaga czujnej obserwacji zmian oraz podejmowania leczenia chirurgicznego w przypadkach wątpliwych.

PIŚMIENNICTWO/*REFERENCES*

[1] Mansmann G., Lau J., Balk E. et al.: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr. Rev., 2004:25(2), 309-340.
[2] Kasperlik-Załuska A., Rosłonowska E., Słowińska-Srzednicka J. et al.: Incidentally discovered adrenal mass (*incidentaloma*): investigation and management of 208 patients. Clin. Endocrinol., 1997:46, 29-37.
[3] Francis J.R., Gross M.D., Shapiro B. et al.: Integrated imagine of adrenal disease. Radiology, 1992:184, 1-13.
[4] Petrus L.V., Hall T.R., Boechat M.I. et al.: The pediatric patient with suspected adrenal neoplasm: which radiological test to use? Med. Ped. Oncol., 1992:20, 53-57.
[5] Kloos R.T., Gross M.D., Francis J.R. et al.: Incidentally discovered adrenal masses. Endocr. Rev., 1995:16, 460-484.
[6] Copeland P.M.: The incidentally discovered adrenal mass. Ann. Intern. Med., 1983:98, 940-945.
[7] Bondanelli M., Campo M., Trasforini G. et al.: Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. Metabolism, 1997:46(1), 107-113.
[8] Schteingart D.E.: Management approaches to adrenal incidentalomas. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2000:29(1), 127-139.
[9] Herrera M.F., Grant C.S., van Heerden J.A. et al.: Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery, 1991: 110(6), 1014-1021.
[10] Aubert S., Wacrenier A., Leroy X. et al.: Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am. J. Surg. Pathol., 2002:26(12), 1612-1619.
[11] Lecka A., Ginalska-Malinowska M., Rudzka-Kocjan A. et al.: Rozbieżności w rozpoznaniu klinicznym i histopatologicznym guzów kory nadnerczy u dzieci. Endokrynol. Ped., 2005:4, 55-61.
[12] Jaresch S., Kornely E., Kley M.K. et. al.: Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992:74, 685-689.
[13] Ginalska-Malinowska M.: Guzy kory nadnerczy u dzieci. Kl. Ped., 2005:13, 243.
[14] Lightner E.S., Levine L.S.: The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective. Am. J. Dis. Child., 1993:147(12), 1274-1276.
[15] Ruszczyńska-Wolska A.: Guzy kory nadnerczy u dzieci. Kl. Ped., 1997:5(3), 224-228.
[16] Małunowicz E.M., Ginalska-Malinowska M., Romer T.E. et al.: Heterogeneity of urinary steroid profiles in children with adrenocortical tumors. Horm. Res., 1995:44(4), 182-188.

[17] Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al.: The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practise guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008:93(5), 1526-1540.
[18] Masserini B., Morelli V., Bergamaschi S. et al.: The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. Eur. J. Endocrinol., 2009:160(1), 87-92.
[19] Terzelo M., Osella G., Ale A. et al.: Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996:81(2), 740-744.
[20] Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A. et al.: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000:85(4), 1440-1448.
[21] Osella G., Tenolo H., Boretta G. et al.: Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994:79, 1532-1539.
[22] Del Monte P., Bernasconi D., Bertolazzi L. et al.: Increased 17-hydroxyprogesterone response to ACTH in silent adrenal adenoma: cause or effect? Clin. Endocrinol., 1994:41, 445-451.
[23] Racz K., Pinet F., Marton T. et al.: Expression of steroidogenic enzyme messenger rybonucleid acids and corticosteroid production in aldosterone producing and „nonfunctioning" adrenal adenomas. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1993:77, 677-682.
[24] Weber F., Eng C.: Update on the molecular diagnosis of endocrine tumors: toward-omics-based personalized healthcare? J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008:93(4), 1097-1104.
[25] Flecchia D., Mazza E., Carlini M. et al.: Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumours. Clin. Endocrinol., 1995:42, 129-134.
[26] Barzon L., Scaroni C., Sonino N. et al.: Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999:84(2), 520-526.
[27] Michalkiewicz E., Sandrini R., Figueiredo B. et al.: Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J. Clin. Oncol., 2004:22(5), 838-845.
[28] Allolio B., Fassnacht M.: Adrenocortical carcinoma: clinical update. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006:91(6), 2027:2037.