

## Incidentalomi surrenali: identificazione eziologica ed elementi di gestione terapeutica. Mini-rassegna

C. ALBERTI

**RIASSUNTO:** Incidentalomi surrenali: identificazione eziologica ed elementi di gestione terapeutica. Mini-rassegna.

C. ALBERTI

Dalla fine degli anni Settanta, il numero di masse surrenali scoperte inaspettatamente è aumentato in modo progressivo, per l'ampio impiego di tecniche di imaging diagnostico dotate di grande sensibilità ed alta risoluzione, in esami addominali volti all'accertamento di patologie extra-surrenali. La maggior parte di tali lesioni è di tipo benigno e non presenta attività endocrina. Infatti gli incidentalomi surrenali sono, in prevalenza, adenomi corticali non funzionanti mentre la frequenza di carcinomi corticosurrenali e di masse d'altra natura (lipomi, mielolipomi, angiomiolipomi, sarcomi, amartomi, linfomi) è relativamente rara. Tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) ed imaging radioisotopico funzionale, assieme ad un accurato bilancio biochimico-ormonale, vengono attuati allo scopo di definire l'eziologia di queste lesioni.

L'appropriata gestione degli incidentalomi surrenali richiede pareri condivisi tra radiologo, endocrinologo, oncologo e chirurgo. Elementi semeiologici a favore di incidentalomi benigni sono, soprattutto, piccole dimensioni (< 4 cm), bassi coefficienti d'attenuazione in TC e, in RM, specifici segnali di caratterizzazione tissutale. La chirurgia è d'obbligo per tumori secernenti (adenoma corticale funzionante, feocromocitoma) ed in caso di lesione maligna. Anche attività ormonali di modesta entità, come talvolta rilevate per il feocromocitoma asintomatico o in caso di ipercortisolismo/iperaldosteronismo primitivo subclinico, possono essere associate a morbidità di una certa importanza. In accordo con la letteratura internazionale, le dimensioni degli incidentalomi surrenali possono configurarsi come criterio discriminante per il loro management; la chirurgia è raccomandata per masse di diametro considerevole (> 6 cm) o soggetto ad incrementi nelle valutazioni TC/RM del follow-up, mentre quelle comprese tra 4÷6 cm sono suscettibili di differente gestione a seconda delle istituzioni.

Tecniche di chirurgia laparoscopica transperitoneale e retroperitoneoscopica stanno incontrando sempre più ampi consensi data la loro limitata invasività. Con riferimento alle linee-guida 2002 dei National Institutes of Health-USA, è necessario promuovere ulteriori studi volti a definire meglio storia naturale, connotazioni di malignità in TC e RM ed attitudini funzionali degli incidentalomi surrenali allo scopo di stabilire criteri ottimali di sorveglianza nonché appropriate strategie chirurgiche.

**KEY WORDS:** Ghiandola surrenale - Incidentaloma - Oncologia - Chirurgia.  
Adrenal gland - Incidentaloma - Oncology - Surgery.

**SUMMARY:** Adrenal incidentalomas: aetiologic diagnostics and basic therapeutic management. A mini-review.

C. ALBERTI

Since the late 1970s, the number of serendipitously discovered adrenal masses has progressively increased through the widespread use of great sensitivity/high resolution diagnostic imaging while abdomen scanning for extra-adrenal lesions. The majority of these masses are benign and without evidence of endocrine activity. Most adrenal incidentalomas are cortical adenomas whereas the prevalence of adrenocortical carcinomas and other adrenal masses (lipomas, myelolipomas, angiomyelolipomas, sarcomas, hamartomas, lymphomas) is relatively low. Computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) and functional radioisotope imaging together with thorough biochemical-hormonal testing are carried out to define the aetiology of these lesions.

An accurate management of adrenal incidentalomas requires an agreement among radiologist, endocrinologist, oncologist and surgeon. Arguments for benign incidentalomas are mainly small size (< 4 cm), low CT attenuation coefficients and/or typical features on RM imaging. Surgery is mandatory for secretory tumours (functioning cortical adenomas, pheochromocytoma) and for adrenal malignancies. Even modest hormonal activities, as sometimes exhibited from asymptomatic pheochromocytoma or in subclinical primary hypercortisolism/hyperaldosteronism, may be associated with morbidity of some importance. In accordance with international literature, the size of adrenal incidentalomas may be a discriminant criterion for their management: surgery is recommended for masses of large (> 6 cm) diameter or increasing at CT/RM follow-up reevaluations whereas the masses between 4÷6 cm form an indeterminate group where the management varies from institution to institution.

Laparoscopic transperitoneal as well as retroperitoneoscopic procedures are gaining more and more attention for less invasive treatment of adrenal incidentalomas. According to 2002 USA-National Institutes of Health guidelines, further studies are necessary to better define natural history, CT and RM malignant features, functional aptitudes of adrenal incidentalomas in order to propose optimal modalities of follow-up and proper surgical strategies.

## Introduzione

Concettualizzato pochi decenni fa, riflettendo il progressivo potenziamento delle *performance* ricognitive delle moderne tecniche di imaging (in particolare, tomografia computerizzata, TC e risonanza magnetica, RM), il neologismo *incidentaloma*, denotante un'entità anatomica infraclinica casualmente rilevata in corso di esami mirati ad altri obiettivi diagnostici, è espressivo di una condizione di crisi – quasi una sorta di *coupure* epistemologica – del classico paradigma clinico secondo cui la sintomatologia precede e guida la scoperta della lesione causale, divenendo, invece, sempre più frequente, nell'esperienza recente, il rilievo fortuito di lesioni organiche profonde in assenza di sintomi specifici; sottolinea pure, nella correlazione semantica con l'accidentalità dell'evento rivelativo piuttosto che con precisi substrati anatomici, la precarietà conoscitiva circa la natura del reperto radiologico, implicando la necessità dell'approfondimento diagnostico inteso ad identificarla (1-3).

Della patologia espansiva surrenale asintomatica per assenza di espressioni di tipo ormonale (silenzio funzionale) e/o manifestazioni da effetto-massa (compressione, invasione di strutture contigue), viene proposto un inquadramento classificativo (Tab. 1), estremamente riduttivo della complessità dello argomento.

Alla definizione di massa tout court “non funzionante” è preferibile quella di massa “non ormonoattiva”, semanticamente meno restrittiva, dato che l'elevata sensibilità delle moderne tecniche di laboratorio (*radio- e enzy-moimmunoassay, high performance liquid chromatography*, ecc.) ne consente, talora, il rilievo di ipersecrezione *borderline* oppure di ormonopoesi deviata dal normale percorso biochimico o bloccata a livello di precursori ormonali inattivi. Pertanto, nell'ambito degli espansi neoplastici surrenali non ormonoattivi, è possibile individuare due sottoclassi, l'una comprendente i tumori effettivamente non funzionanti e l'altra quelli biochimicamente funzionanti ma asintomatici a causa di ipersecrezione subclinica o di ormonogenesi anomala. Sempre a questo riguardo, nella terminologia medico-nucleare gli attributi “funzionante” e “non funzionante” esprimono condizioni scintigrafiche opposte, correlate all'attitudine dell'espanso di captare, o non, radiofarmaci ad elettivo tropismo cortico- o medullosurrenale (4-6).

Non rientrano, per definizione, tra gli incidentalomi surrenali le localizzazioni secondarie di tumori ubiquitari noti, accertate in indagini di *staging*, mentre vi sono comprese le metastasi, casualmente scoperte, di neoplasie a sede primitiva ignota, di cui, peraltro, possono guidare l'identificazione. Così, pure, vi sono inclusi i tumori surrenali che, fortuitamente scoperti, risultino indiziari per misconosciute condizioni precliniche – *pre-*

TABELLA 1 - INCIDENTALOMI SURRENALI: ETEROGENEITÀ EZIOLOGICA.

MASSE A CONTENUTO SOLIDO			
<i>Neoplastiche</i>	- primitive	- corticali	- adenoma - iperplasia nodulare congenita - corticosurrenaloma
		- midollari	- feocromocitoma, benigno o maligno - neuroblastoma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma
		- a varia sede e di diversa natura	- lipoma, fibroma, angioma - lipo-, fibro-, angiosarcoma - mielolipoma - neurofibroma - amartoma, teratoma
	- metastatiche (provenienza ubiquitaria) - sistemiche (linfoma, leucemia)		
<i>Infiammatorie</i>	- granulomi (tubercolomi, micetomi)		
<i>Metatraumatiche</i>	- ematomi organizzati		
MASSE A CONTENUTO LIQUIDO			
<i>Cisti</i>	- semplici (epiteliali, endoteliali)		
	- parassitarie (echinococco)		
<i>Pseudocisti</i>	- metaemorragiche		
	- metainfartuali, postnecrotiche		

*symptomatic carrier status* – di patologie neuroendocrine geneticamente determinate, quali MEN-1 e -2 (*multiple endocrine neoplasia-1 and -2*), malattia di von Hippel-Lindau, sindrome paraganglioma-chemodectoma, oppure costituiscono la prima manifestazione di processi neoplastici complessi ad espressione familiare (sindrome di Li-Fraumeni, sindrome di Beckwith-Wiedemann, poliposi adenomatosa intestinale, ecc.) (1, 7-13).

## **Epidemiologia e connotazioni patologiche dei diversi incidentalomi surrenali**

Dell'incidenza di rilievi occasionali, in TC, di masse surrenali, alquanto esigua (0.35%) agli inizi degli anni Ottanta, si sono successivamente registrati, in parallelo con lo sviluppo di apparecchiature con maggior potere risolutivo assieme ad una loro più ampia disponibilità territoriale, progressivi incrementi fino ad una approssimazione, nelle casistiche radiologiche attuali, ai valori percentuali medi (2.3%) degli studi autoptici; ne prevale il reperto in anziani ultrasessantenni (6÷9%), piuttosto che nella giovane età (0.2%), e di monolateralità di localizzazione (80%) (1, 3, 5, 7, 14-20).

Nella sistematizzazione della materia (Tab. 1), una posizione preminente, non solo per frequenza di osservazioni (70% degli incidentalomi surrenali) ma, soprattutto, per significative implicanze fisiopatologiche, spetta agli *adenomi corticali* clinicamente silenti, dotati, nel 10% circa dei casi, di attitudine cortisolo-secretaiva del tutto autonoma rispetto ai meccanismi di feedback omeostatici – *incidentalomi cortisolici infraclinici* – tanto da configurare, agli esami di laboratorio (cortisolemia aldisopra dei valori normali, priva di variazioni circadiane ed insensibile al test soppressivo con desametasone; bassi valori ematici di ACTH), una condizione preclinica di iperglicocorticismo, *preclinical Cushing's syndrome* (1, 14, 20-26). Pur consideratane l'irrelevanza sintomatologica, gli incidentalomi cortisolici infraclinici possono associarsi, talvolta, a "sindrome metabolica" (intolleranza al glucosio, resistenza all'insulina, incremento della trigliceridemia e colesterolemia-LDL, aumento borderline dei valori pressori arteriosi, obesità) (1, 7, 20, 23, 27-30).

È intuitiva la percezione, per *overlapping* culturale o risonanza concettuale, di una sorta di assimilabilità di aspetti fisiopatologici dell'adenoma cortisolico subclinico a quelli dell'adenoma "pretossico" tiroideo (29-32). Il rischio di transizione dalla sindrome preclinica di Cushing a quella clinica-sintomatica (10÷15% dei casi) è direttamente correlato al volume dell'adenoma nei rilievi iniziali (> 3 cm) ed agli eventuali incrementi dimensionali nei controlli successivi nonché alla attitudine a captare il radiocolesterolio, talvolta in modo così rilevante

da determinare la "esclusione scintigrafica" del surrene indenne (1, 7, 26, 27, 29).

L'adenoma corticale *aldosterone-secernte* occasionalmente scoperto, in quanto asintomatico o paucisintomatico (lieve ipertensione arteriosa in assenza di altri segni di ipermineralcorticismo propri della sindrome di Conn), è raro, la sua frequenza collocandosi, a seconda delle casistiche, tra 1.5÷3.3% degli incidentalomi surrenali (4, 5, 26).

Dei *carcinomi corticali* casualmente rilevati, l'incidenza varia a seconda delle dimensioni: 2% per masse con maggior asse eguale o inferiore a 4 cm, 6% per quelle tra 4 e 6 cm, fino al 25% per i più voluminosi, eccedenti 6 cm (1, 7, 14, 19). Tra i corticosurrenalomi maligni, quelli provatamente non scernenti al vaglio di sensibili tecniche di laboratorio, incidono soltanto per il 21% del totale, corrispondendo agli istotipi più sdifferenziati, prognosticamente più gravi (14, 19).

La frequenza dell'*iperplasia corticale congenita* si colloca attorno al 2% degli incidentalomi surrenali; tale patologia consegue ad accentuata secrezione ipofisaria di ACTH, risultante, per feedback, da ridotta produzione di cortisolo (ma anche di aldosterone) a partenza dal colesterolo, per difetto di 21-idrossilasi geneticamente determinato (alterazione dei geni CYP21B e CYP11B1). Ne deriva incremento di precursori steroidei (17-idrossiprogesterone, in particolare) a monte del blocco enzimatico, assieme ad attivazione della sintesi di ormoni sessuali, soprattutto di 4-androstenedione, convertito poi, al di fuori del surrene, in testosterone (1, 7, 33-35).

L'incidenza del *feocromocitoma*, tra le masse surrenali fortuitamente scoperte, è piuttosto bassa (da 1.5 a 11% a seconda delle casistiche); il "silenzio clinico", proprio del rilievo incidentale, riflette l'esigua secrezione di metossamine (noradrenalina, adrenalina) o/e la prevalente produzione di metanefrine (normetanefrina, metanefrina) biologicamente inattive. Il difetto di biosintesi delle catecolamine sarebbe principalmente attribuibile a carenza di dopamina-β-idrossilasi, attività enzimatica preposta alla trasformazione della dopamina in noradrenalina (1, 5, 7, 26, 37).

Nonostante il loro modesto volume e peso, le ghiandole surrenali costituiscono frequente bersaglio di *metastasi* sia di tumori ubiquitari noti, pertanto escluse dalla patologia surrenale incidentalmente rilevata in quanto quasi sempre evidenziate in esami mirati di staging, sia, quale reperto inatteso, di carcinomi occulti. Giustificerebbe la frequente metastatizzazione al surrene il supposto adrenotropismo di certi citotipi neoplastici (carcinoma broncopolmonare, melanoma, tumori neuroendocrini) e/o la particolare recettività del corticosurrene all'attecchimento di cellule neoplastiche migranti a causa dell'immunodepressione locale indotta da alte concentrazioni tissutali di cortisolo e della vascolarizzazione di tipo terminale.

Tra gli incidentalomi surrenali (Tab. 1) sono compresi *espansi neoplastici* primitivi della *componente stromale* ghiandolare (fibromi, lipomi, mielolipomi, angiomi ed angiomioidi, ecc.), formazioni cistiche o pseudocistiche, granulomi infiammatori (tubercolomi e micetomi, specie in soggetti immunodepressi), ematomi post-traumatici, neuroblastomi e neurofibromi (1, 7, 31).

Nella *storia naturale* degli incidentalomi surrenali, la tendenza evolutiva è circoscritta, per quelli riconosciuti inizialmente come benigni e non-secretivi, entro valori percentuali alquanto bassi: incrementi dimensionali si rilevano nel 20÷25% dei casi e l'insorgenza, nel tempo, di attività secretiva ormonale nel 10% dei casi (3, 14, 16, 19, 27, 38, 39).

## Identificazione diagnostica

In assenza di palesi espressioni sintomatologiche, la strategia di identificazione eziologica degli incidentalomi surrenali è incentrata unicamente su esami di imaging ed indagini di laboratorio.

Nell'ambito della *diagnostica per immagini* (7, 18, 40-46) l'ecotomografia identifica le *cisti semplici* come espansi anecogeni con tipico rinforzo della parete posteriore e, quando multiloculate, con sepimentazioni ecogene; se di origine parassitaria (echinococco), con formazioni iperreflettenti (cisti figlie). Reperti non tipici di cisti (parete irregolare o troppo spessa; assenza di trasparenza completa o di rinforzo posteriore parietale) pongono problemi differenziali con neoplasie benigne (adenoma cistico) o maligne (cistocarcinoma), che soltanto un imaging dotato di maggior specificità diagnostica (tomografia computerizzata, risonanza magnetica) o/e la FNAB (*fine needle aspiration biopsy*) possono chiarire.

Gli *ematomi recenti* si configurano, agli ultrasuoni, come masse diffusamente ecogene per la notevole componente corpuscolata-cellulare; per graduale emolisi, tendono alla ipoecogenicità interrotta da qualche fine eco per presenza di coaguli, fino alla totale anecogenicità propria delle pseudocisti metaemorragiche.

Con l'eccezione del *mieloma* e *mielolipoma*, individuabili come masse circoscritte ad iperecoicità piuttosto omogenea, simulanti l'angiomiolipoma renale, l'ecotomografia non consente, nell'ambito della *patologia espansiva solida* di piccole dimensioni (maggiore asse inferiore a 2.5 cm), di definire la natura; per quanto non inequivocabilmente, possono deporre per adenoma l'omogenea ipoecogenicità e la regolarità di contorno, a fronte della disomogeneità degli echi, fino al quadro conclamato di "complex mass", e l'irregolarità dei margini, proprie di espansi di natura maligna, verso cui possono orientare anche i reperti di eco-color-Doppler (informazioni vettoriali emoflussometriche) e power-Doppler

(rilevi sul microcircolo lesionale) specie se associati ad impiego di mezzo di contrasto ecografico.

Dati i limiti diagnostici degli esami ultrasonografici, risulta quasi sempre ineludibile, ai fini dell'acquisizione di precisi elementi semeiologici, il ricorso alla TC e RM.

Gli *espansi cistici*, in TC, sono caratterizzati da contorni sottili e regolari e contenuto che presenta valori densitometrici propri dell'acqua (attorno a 0 U.H., Unità Hounsfield), non modificati, peraltro, da somministrazione di mezzo di contrasto organoiodato.

Per la diagnosi di *ematomi* e *cisti metaemorragiche* risulta principalmente indicata la RM, la cui intensità di segnale è influenzata dalle prerogative ferromagnetiche di emoglobina, metaemoglobina ed emosiderina, variando, quindi, a seconda della fase evolutiva della raccolta ematica; in particolare, le pseudocisti metaemorragiche sono segnalate dal segnale ipointenso, nei rilievi T2-pesati, del loro contorno, riferibile all'emosiderina presente nei macrofagi della pseudocapsula.

Per i *lipomi* e *mielolipomi*, la TC offre elevata specificità diagnostica, dati i caratteristici bassi coefficienti di assorbimento dei RX (-30÷-100 U.H.) propri del grasso. Così pure, a causa dell'elevato contenuto in lipidi, tali tumori si configurano, in RM, come masse circoscritte iperintense nei rilievi T1 (τ' di rilassamento spin-reticolo) e T2 (τ' di rilassamento spin-spin).

Gli *adenomi corticali*, secernenti o non, si presentano, in TC, come formazioni solide, omogeneamente ipodense (-10÷0 U.H.) nei rilievi basali, mostrando fugace incremento di densità dopo somministrazione di mezzo di contrasto organoiodato dato il rapido wash-out. I bassi valori densitometrici degli adenomi corticali, propri del loro contenuto in liposteroli, hanno significato differenziale rispetto alle *metastasi surrenali*. In RM, risulta caratterizzante per l'adenoma un'intensità di segnale eguale o di poco inferiore a quella del fegato, sia in valutazioni T1- che T2- pesate, assieme ad un modesto enhancement da mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio). Prospettive di differenziazione tra adenoma e metastasi sembrano emergere da tecniche RM di *chemical shift*, atte a rilevare, con accuratezza, l'elevata concentrazione di liposteroli negli adenomi. La PET (positron emission tomography) con <sup>11</sup>C-metomidato sembrerebbe offrire, secondo recenti esperienze, elementi diagnostici differenziali tra adenomi ed incidentalomi surrenali di diversa natura (fibromi, ematomi organizzati) (43).

Per i *corticossurrenalomi maligni*, la TC fa rilevare valori densitometrici superiori a 15 U.H. in condizioni basali e suscettibili di significativo contrast-enhancement: la cinetica intralesionale del mezzo di contrasto è molto lenta (wash out ritardato), tanto che l'attenuazione dei valori densitometrici risulta inferiore al 50% dopo 10 minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto. In RM, nelle sequenze T2-pesate, si nota iperintensità di segnale

rispetto al fegato (segnale tumore/fegato  $\geq 2$ ), sovente disomogeneo per presenza, nel contesto tumorale, di aree di necrosi; l'enhancement da mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) risulta elevato dato il prolungato tempo di wash-out. La PET con  $^{18}\text{F}$ -desossiglucosio è estremamente performante, specie se associata alla TC (*fusion imaging*), nella differenziazione tra lesioni benigne e maligne, queste ultime essendo caratterizzate da elevata captazione del radiocomposto a causa dell'intenso turnover glicidico dovuto alla notevole cellularità neoplastica. Tali connotazioni sono pure comuni alle metastasi surrenali di tumori ubiquitari, le quali, però, se ne distinguono per la frequente bilateralità.

Quanto ai *feocromocitomi*, i valori densitometrici sono, in TC, simili a quelli del fegato ed aumentano significativamente dopo somministrazione di mezzo di contrasto organoiodato, che ne viene dismesso molto lentamente. L'impiego di mezzo di contrasto "ionico", più frequentemente di quello "non ionico", può indurre severe crisi ipertensive, in assenza di adeguata prevenzione con farmaci  $\alpha$ -adrenergici bloccanti. Nell'imaging RM, un intenso segnale nelle sequenze pesate in T2 (segnale tumore/fegato  $\geq 3.5$ ), accentuato dalla somministrazione di gadolinio, sebbene suggestivo di feocromocitoma, non può esserne considerato patognomonico, in quanto rilevabile anche per la patologia maligna corticosurrenale.

Alla individuazione di eventuali attitudini ormonopietiche subcliniche degli incidentalomi surrenali di natura neoplastica concorrono **esami di laboratorio** e di **imaging funzionale** (6, 14, 19, 26, 31, 36, 47-58).

Per l'*adenoma cortisolico infraclinico* risulta diagnostico l'incremento dei livelli ematici ed urinari di cortisolo, insensibile, data l'autonomia funzionale della neoplasia, al test soppressivo con desametasone; pur a fronte di un'esigua glicosteroidogenesi, risultano attivati i meccanismi di feed-back ipotalamo-ipofisari volti a ridurre la produzione di CRH (*corticotropin releasing hormone*) e ACTH (*adrenocorticotropic hormone*).

Quanto all'*adenoma aldosteronico infraclinico*, costituisce elemento identificativo l'aumento della aldosteronemia (un rapporto aldosteronemia/reninemia  $> 30$  discrimina l'iperaldosteronismo primario dal secondario) associato a diminuzione della kaliemia.

Tanto per l'adenoma cortisolico che per quello iperaldosteronico, l'imaging funzionale, inteso ad accertare l'eventuale attività steroidogenetica degli incidentalomi, si avvale dell'impiego di radioiodocolesterolo ( $^{131}\text{I}$ -6 $\beta$ -iodometil-19-norcolesterolo, NP59) che, per la natura sterolica, entra nel percorso biochimico della sintesi steroidea, concentrandosi elettivamente nel surrene normale ed in formazioni neoplastiche surrenali "funzionanti" anche quando i livelli ormonali non siano tali da sostenere un'eclatante sintomatologia (*subclinical Cushing's or Conn's adenomas*). A causa dei feed-back ne-

gativi, mediati da CRH ed ACTH, il tessuto surrenale sano, omo- e controlaterale al tumore, risulta, sovente, scintigraficamente "escluso"; il test di soppressione con desametasone, accentuando tali meccanismi omeostatici soltanto nei confronti del parenchima indenne, migliora il riconoscimento dell'adenoma funzionante. Il rilievo di inibizione funzionale del tessuto surrenale sano da parte di incidentalomi corticali funzionanti deve essere tenuto in considerazione quando si intenda procedere ad ablazione chirurgica del surrene affetto, allo scopo di istituire tempestivo trattamento ormonosostitutivo inteso ad evitare critiche condizioni di iposurrenalismo acuto.

I *corticosurrenalomi maligni*, quasi sempre istologicamente sdifferenziati o paucidifferenziati e, pertanto, incapaci di steroidogenesi tipica, non captano il radioiodocolesterolo, così come le metastasi surrenali da tumori ubiquitari. I corticosurrenalomi, comportando anomala produzione di ormoni steroidei "immaturi", si caratterizzano, negli esami di laboratorio, per gli alti livelli plasmatici di 11-desossicortisone e deidro-epianandrosterone ed, urinari, di 17-chetosteroidi. Risulterebbe, poi, fortemente indiziaria di malignità la sovraespressione, negli esami biomolecolari, del gene codificante per IGF-2 (*insulin-like growth factor-2*) e la delezione allelica nel locus 17p13, sede del gene p53 (53).

La diagnosi di *iperplasia surrenale congenita* da difetto di 21-idrossilasi, viene suggerita, al test con ACTH (Synacthen a pronta azione), dal significativo incremento plasmatico di 17-idrossiprogesterone.

L'accertamento di laboratorio del *feocromocitoma* si avvale della determinazione plasmatica delle metossiamine (noradrenalina ed adrenalina) o, in caso di potenziali interferenze con la catecolaminemia da parte di farmaci (per esempio, inibitori della pompa protonica), della cromogranina A, nonché del dosaggio, nelle urine, della normetanefrina e metanefrina.

Per l'imaging funzionale del feocromocitoma asintomatico, si ricorre all'impiego di  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzilguanidina (MIBG), dotata di tropismo elettivo per le terminazioni dei neuroni adrenergici postgangliari, oppure di  $^{111}\text{In}$ -octreotide, analogo somatostatino, selettivamente captato dalle cellule neuroendocrine di origine neuroectodermica. In qualche esperienza, è stata pure attuata la PET con  $^{11}\text{C}$ -idrossiefedrina, analoga della norepinefrina (54).

L'indicazione alla FNAB (*fine needle aspiration biopsy*), al fine di identificare, sotto il profilo citologico e biomolecolare, la natura degli incidentalomi surrenali, è estremamente controversa, considerate le possibili complicanze (in particolare, emorragia retroperitoneale, pneumotorace, pancreatite e, nel caso di feocromocitoma, pericolose crisi ipertensive). In riferimento alle linee-guida 2002 degli NIH, *National Institutes of Health USA*, il ricorso alla FNAB può risultare opportuno nel sospetto

di metastasi surrenali, onde escludere masse di diversa natura, in soggetti con tumori primitivi noti, oppure in caso di incidentalomi con valori densitometrici, in TC, alquanto elevati (> 20 U.H.), evitandolo, però, per supposti feocromocitomi (14, 19, 39, 57, 58).

## Criteri di trattamento e sorveglianza

Nei confronti degli incidentalomi surrenali, i criteri discriminativi tra opzioni chirurgiche-exeretiche tout court e misure di sorveglianza, periodicamente programmate, sono influenzati da (1, 7, 14-17, 56):

- natura della lesione, definita con precisione a seguito di approfonditi accertamenti oppure soltanto presunta sulla base di meri criteri dimensionali;

- attitudine funzionale-ormonopoietica, benché subclinica, per adenomi corticali o feocromocitomi.

Da tali rilievi emergono linee-guida di strategia operativa pressoché ovunque accettate:

- chirurgia d'exeresi per espansi maligni accertati e benigni, se funzionanti. Alle tecniche laparoscopiche, transperitoneali e retroperitoneali, eventualmente robot-assistite, ci si rivolge, oggi, con sempre maggior ampiezza di indicazioni in rapporto ai continui affinamenti strumentali-procedurali conseguiti anche nell'ambito di altri distretti addominali; alla chirurgia a cielo aperto resta affidato, tuttora, il trattamento di corticosurrenalmi e feocromocitomi maligni nonché di masse surrenali di notevoli dimensioni (> 12 cm). Qualunque sia l'approccio chirurgico, a cielo aperto o laparoscopico, è necessario, per gli adenomi cortisolici subclinici, un trattamento peri- e postoperatorio sostitutivo con cortisone, e, per i feocromocitomi, preparazione cautelativa con farmaci  $\alpha$ -adrenergici bloccanti. Per cisti voluminose, purché semplici, si preferisce il ricorso al drenaggio percutaneo. Quando i criteri di approccio terapeutico non si basino su certezze diagnostiche ma su correlazioni statistico-epidemiologiche tra natura del tumore e sue dimensioni, i NIH suggeriscono l'opportunità di trattamento exeretico *sistematico* per gli incidentalomi voluminosi (> 6 cm), percentualmente gravati da elevato indice casistico di malignità, e *cautelativo* per quelli di dimensioni pur inferiori (4÷6 cm) ma non convincentemente benigni, dato il possibile misconoscimento di potenzialità evolutive maligne (14, 19, 59-70);

- sorveglianza, con periodici esami d'imaging e biochimici, per gli incidentalomi di piccole dimensioni (< 4 cm) o per quelli anche maggiori (4÷6 cm), purché ritenuti ragionevolmente benigni, pronti, però, ad intervenire chirurgicamente, qualora, nei controlli programmati, si rilevino elementi indiziari di evoluzione maligna (comparsa di irregolarità di contorni; alterazioni dei valori densitometrici-TC e dei segnali-RM) o asunzione di critiche attitudini funzionali-secretive. Sul-

la base di esperienze retrospettive, sembrerebbe possibile ammettere, pur con qualche riserva, che l'assenza d'incremento volumetrico di un incidentaloma tumorale, entro il primo anno dalla sua ricognizione, ne faccia escludere la natura maligna, tanto da ritenere superflui, secondo i NIH, ulteriori controlli TC per lesioni di modeste dimensioni (< 4 cm) volumetricamente stabili (14-17, 19, 36, 38, 47, 52, 71, 72).

## Conclusioni

Al di là dei prolegomeni speculativi d'ouverture – considerazioni su semantica terminologica e prospetto classificativo – la comparsa, alla fine degli anni Settanta, sul proscenio della radiodiagnostica, di entità subcliniche enigmatiche – genericamente etichettate come incidentalomi a causa della occasionalità d'individuazione – ha prodotto, nella fattispecie, adeguate riparametrazioni di approccio identificativo.

Per gli incidentalomi surrenali, l'assenza di elementi sintomatologici, soggettivi e/o oggettivi, indiziari di ben definiti tipi di patologia, ha posto la necessità di affidarne la differenziazione etiologica ed il rilievo di eventuali attitudini funzionali *unicamente* ad indagini strumentali d'imaging e di laboratorio. Ne è emersa, pertanto, l'esigenza di ricorrere, per l'accertamento diagnostico, a tecniche eidologiche d'elevato potere risolutivo prestando particolare cura alla metodologia d'esame (per la TC, sistematica valutazione dei valori densitometrici basali e relativi alla cinetica di assunzione e dismissal del mezzo di contrasto organoiodato, possibilmente individuando, mediante apparecchiature *dual energy*, differenze di perfusione tra tumore e tessuto ghiandolare indenne; per la RM, metodico rilievo, per una precisa caratterizzazione tissutale, dei segnali dovuti a densità protonica, tempi di rilassamento T1 e T2, contrast-enhancement da gadolinio, chemical shift e water diffusion, nonché studi in spettrometria) e, per il bilancio funzionale, ad appropriate indagini biochimiche e di imaging scintigrafico (40-56).

Quanto al giudizio di malignità, possono essere ritenuti validi, su base epidemiologica, pur con ragionevoli riserve, criteri correlati alle dimensioni dell'espanso nei rilievi iniziali e nei controlli di decorso, le masse voluminose all'esordio ricognitivo (> 5÷6 cm) e gli incrementi volumetrici di espansi pur se piccoli inizialmente essendo fortemente suggestivi di lesione maligna.

Per gli adenomi cortisolici/aldosteronici subclinici ed i feocromocitomi asintomatici, configuranti, in base ai reperti di laboratorio e scintigrafici, condizioni sindromiche precliniche di Cushing/Conn o, rispettivamente, di feocromocitoma infraclinico, la sorveglianza funzionale serrata, nel primo anno, può fornire elementi predittivi circa la loro eventuale progressione verso i tipici

quadri clinici e, quindi, orientare il trattamento (1, 7, 36, 38, 47, 52, 71, 72).

Malgrado il notevole accumulo di esperienze sugli incidentalomi surrenali, segnalate in contributi della letteratura, persistono, nei loro riguardi, incertezze dia-

gnostiche e di gestione terapeutica, per cui i NIH suggeriscono l'opportunità di ulteriori studi prospettici intesi a meglio definirne la storia naturale allo scopo di delineare appropriate strategie di sorveglianza e trattamento chirurgico.

## Bibliografia

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273-285.
2. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance and management. *Am J Surg* 1985; 149: 783-788.
3. Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460-484.
4. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg* 1994; 129: 291-296.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
6. Gross MD, Shapiro B, Francis IR et al. Scintigrafic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med* 1994; 35: 1145-1152.
7. Cherifi-Gatta B, Gaye D, Laurent F, Tabarin A. Incidentalomes et tumeurs de la loge de la surrenale. *Rev Prat* 2008; 58: 979-989.
8. Lee JE, Evans DB, Hickey RC et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998; 124: 1115-1122.
9. Barzon L, Pasquali C, Grigoletto C et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and adrenal lesions. *J Urol* 2001; 166: 24-27.
10. Smith TG, Clark SK, Katy DE et al. Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1739-1742.
11. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome: a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997; 76: 1-14.
12. Tsvetov G, Shimon I, Benbassat C. Adrenal incidentaloma: clinical characteristics and comparison between patients with and without extraadrenal malignancy. *J Endocrinol Invest* 2007; 8: 647-652.
13. Duendshede F, Bittenger F, Heintz A et al. Malignant and unclear histological findings in incidentalomas. *Eur Surg Res* 2008; 40: 235-238.
14. Grumbach MM, Biller MK, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424-429.
15. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601-610.
16. Langer P, Waldmann J, Rothmund M. Adrenal incidentalomas. *Chirurg* 2007; 78: 721-728.
17. Beushlein F. Adrenal incidentalomas: presentation and clinical work-up. *Horm Res* 2007; 68 (suppl 5): 191-194.
18. Park BK, Kim CK, Kim B. Adrenal incidentaloma detected on triphasic helical CT: evaluation with modified percentage of enhancement washout values. *Br J Radiol* 2008; 81: 526-530.
19. Eldeiry LS, Garber JR. Adrenal incidentalomas, 2003 to 2005: experience after publication of the National Institutes of Health consensus statement. *Endocr Pract* 2008; 14: 279-284.
20. Cavagnini F, Seregini E, Invitti C, Bombardieri E. Neoplasie delle ghiandole endocrine: tumori del surrene. In: *Medicina Oncologica*, di Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G, Valagussa P. 8ª Ed., Elsevier-Masson, Milano 2007, pp. 1604-1609.
21. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 423-439.
22. Caetano MS, Vilar L, Kater CE. Subclinical Cushing's syndrome in populations at risk. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 1185-1190.
23. 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: 1440-1448.
24. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Horm Metab Res* 2001; 33: 440-450.
25. Valli N, Catargi B, Ronci N et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 401-408.
26. Barzon L, Scaroni C, Sonino N et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 55-62.
27. Terzolo M, Osella G, Ali A et al. Subclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 89-97.
28. Terzolo M, Pia A, Ali A et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003.
29. Barzon L, Scaroni C, Sonino N et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 520-526.
30. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinical silent adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 422-428.
31. De Rosa G. Incidentalomi. In: *Manuale medico di Endocrinologia e metabolismo*, di Andreoli M. Il Pensiero Scientifico Ed., Roma 2000, pp. 267-275.
32. Marcheggiani C, Lucci S, De Antoni E et al. Thyroid cancer: surgical experience with 322 cases. *Int Surg* 1985; 70: 121-124.
33. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 685-689.
34. Mosnier - Pudar H, Luton JP. Fortuitomes surrenaux. *Rev Prat* 1998; 48: 754-759.

35. Barzon L, Maffei P, Sonino N et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 615-623.
36. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309-340.
37. Feldman JM, Blalock JA, Zern R. Deficiency of dopamine- $\beta$ -hydroxylase. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 182-185.
38. Libé R, Dall'Asta C, Barletta L et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 489-494.
39. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A et al. High risk of malignancy in patients with incidentally discovered adrenal masses: accuracy of adrenal imaging and image-guided fine-needle aspiration cytology. *Tumori* 2007; 93: 269-274.
40. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 559-568.
41. Chong S, Lee KS, Kim HY et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. *Radiographics* 2006; 26: 1811-1824.
42. Ctvrtlik F, Herman M, Student V et al. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *Eur J Radiol* 2008; 14: 101-110.
43. Hennings J, Hellman P, Ahlström H, Sundin A. Computed tomography, magnetic resonance imaging and 11C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. *Eur J Radiol* 2007; 13: 813-820.
44. Nwariaku FE, Champine J, Kim LT et al. Radiologic characterization of adrenal masses: the role of CT-derived attenuation values. *Surgery* 2001; 130: 1068-1071.
45. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Diagnostic utility of diffusion-weighted MR-imaging and apparent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumors. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 112-117.
46. Bilbey JM, McLoughlin RE, Kurkjian PS et al. MRI of adrenal masses: value of chemical shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 637-642.
47. Vilar L, Freitas MC, Canadas V et al. Adrenal incidentalomas: diagnostic evaluation and long-term follow-up. *Endocr Pract* 2008; 14: 269-278.
48. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT et al. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the subclinical pheochromocytoma. *Arch Surg* 2007; 142: 870-873.
49. Vierhapper H. Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 518-521.
50. Igaz P, Müllner K, Hargitai B et al. Marked chromogranin A elevation in a patient with bilateral adrenal incidentalomas and its rapid normalization after discontinuation of proton pump inhibitor therapy. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 805-806.
51. Tzanela M, Effremidis G, Vassiliadi D et al. The aldosterone to renin ratio in the evaluation of patients with incidentally detected adrenal masses. *Endocrine* 2007; 32: 136-142.
52. Bernini GP, Moretti A, Orlandini C et al. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer* 2005; 92: 1104-1109.
53. Libé R, Groussin L, Berherat J, Bertagna X. Le corticosurréna-lome: les nouveautés en 2008. *Rev Prat* 2008; 58: 981-983.
54. Shulkin BL, Wieland DM, Schwager M et al. PET with hydroxyephedrine: an approach to the localization of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1992; 33: 1125-1130.
55. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA et al. 123 I-metaiodobenzylguanidina and 111 In-octreotide uptake in benign and malign pheochromocytomas. *Endocrinol and Metab* 2001; 86: 685-693.
56. Fagour C, Bardet R, Rohmer V et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenal incidentalomas: a prospective multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 257-264.
57. Unger N, Serdiuk I, Sheu S-Y, Waltz MK et al. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor subtypes in benign and malignant adrenal tumours. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 850-857.
58. Giordano TJ. Transcriptome analysis of endocrine tumors: clinical perspectives. *Ann Endocrinol* 2008; 69: 130-134.
59. Uberoi J, Munver R. Surgical management of metastases to adrenal gland: open, laparoscopic and ablative approaches. *Curr Urol Rep* 2009; 10: 67-72.
60. Gaujoux S, Dousset B. Chirurgie laparoscopique des surrénales. *Rev Prat* 2008; 58: 963-965.
61. Turner DJ, Miskulin J. Management of adrenal lesions. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 34-40.
62. Ambrosio A, Scaramuzzi M, Torlontano M, Di Sebastiano P. Laparoscopic adrenalectomy: analysis of 65 cases. *Chir Ital* 2007; 59: 853-856.
63. Young JA, Chapman WH, Kim VB et al. Robotic-assisted adrenalectomy for adrenal incidentaloma: case report and review of the technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 126-130.
64. Guazzoni G, Montorsi F, Bergamaschi F et al. Effectiveness and safety of laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 1994; 152: 1375-1380.
65. Bruschi M, Micali S, Porpiglia F et al. Laparoscopic telemonitored adrenalectomy: the Italian experience. *Surg Endoscopy* 2005; 19: 836-840.
66. Porpiglia F, Garrone C, Giraudo G et al. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: experience in 72 procedures. *J Endourol* 2001; 15: 257-259.
67. Lang B, Fu B, Ou Yang J-Z et al. Retrospective comparison of retroperitoneoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2008; 179: 57-60.
68. Morino M, Beninca G, Giraudo G et al. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surg endoscopy* 2004; 18: 1742-1746.
69. Agha A, von Breitenbuch Ph, Gahli N et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: lateral versus dorsal approach. *J Surg Oncol* 2008; 97: 90-93.
70. Esposito C, Garipoli V, Di Matteo G, De Pasquale M. Laparoscopic management of ovarian cysts in newborns. *Surg Endosc* 1998; 12: 1152-1154.
71. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consensus State Sci Statements* 2002; 19: 1-25.
72. Bülow B, Jansson S, Juhlin C et al. Adrenal incidentaloma: follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 419-423.