

## Gli incidentalomi surrenalici nell'anziano

L. CALBO, A. CATALFAMO, P. SCIGLITANO, E. CALBO, F. PLUTINO,  
G. CAMPISI, V. DIDIO, S. GORGONE<sup>1</sup>

RIASSUNTO: Gli incidentalomi surrenalici nell'anziano.

L. CALBO, P. SCIGLITANO, E. CALBO, F. PLUTINO, G. CAMPISI,  
A. CATALFAMO, V. DIDIO, S. GORGONE

*L'incidentaloma surrenalico è una patologia che, grazie ai progressi dei moderni mezzi diagnostici, alla maggiore durata e alla più alta qualità di vita, ha visto un progressivo aumento della sua incidenza, che si è reso più evidente nella popolazione anziana.*

*Gli Autori dopo una disamina dei dati della letteratura sulla incidenza e sui problemi diagnostici, endocrinologici e di imaging che queste neoformazioni della ghiandola surrenalica clinicamente silenti pongono, prospettano un protocollo terapeutico da impiegare nei pazienti in età avanzata.*

SUMMARY: Traumatic rupture of hepatic hydatid cyst.

L. CALBO, P. SCIGLITANO, E. CALBO, F. PLUTINO, G. CAMPISI,  
A. CATALFAMO, V. DIDIO, S. GORGONE

*The adrenal incidentaloma is a disease that, thanks to the progress of the modern diagnostic, means for the longer and more high quality of life, has given a progressive increase in its impact, which has become more apparent in the elderly population.*

*The authors after a review of literature on the impact and diagnostic, troubleshooting data endocrinology and imaging, these adrenal gland silent tumor clinically poses, envisage a therapeutic for use in older patient protocol.*

KEY WORDS: Surrene - Incidentaloma - Surrenectomia laparoscopica.  
Adrenal gland - Incidentaloma - Laparoscopic adrenalectomy.

## Introduzione

Le moderne acquisizioni in tema di fisiopatologia della senescenza unitamente allo sviluppo delle tecniche anestesio-logico-rianimatorie e a una più razionale assistenza pre- e post-operatoria, hanno permesso di modificare nella sostanza quell'atteggiamento fatalistico che fino a pochi anni fa tendeva a considerare una vasta gamma di eventi patologici dell'anziano come conclusivi della parabola della vita.

L'impiego sempre più diffuso delle metodiche d'i-

maging ad alta risoluzione (12) nello studio delle patologie addominali ha determinato un sostanziale incremento nel riscontro diagnostico di masse surrenaliche clinicamente silenti; e ciò soprattutto nella popolazione anziana, in cui il riscontro occasionale ma sempre più frequente degli "incidentalomi surrenalici" solleva problemi d'inquadramento nosologico, diagnostici e terapeutici.

La reale incidenza di masse surrenaliche clinicamente silenti (1, 2) è ancora oggi sconosciuta. Studi autoptici hanno però evidenziato neoformazioni di diametro superiore al centimetro nel 2-9% dei casi esaminati. Mantonero (19, 20) ha riscontrato patologie del surrene misconosciute nel 32% delle autopsie effettuate per altre cause. La presenza di masse surrenali interessa certamente più del 5% della popolazione poiché nello 0,4-6% delle TC eseguite per diagnosticare patologie non di pertinenza surrenalica si rinvenivano neoformazioni a carico del surrene, soprattutto nei soggetti di età superiore ai settanta anni dove raggiungono un'incidenza del 7% (3-5). Più colpiti sembrano essere il sesso femminile (58%

Università degli Studi di Messina  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Chirurgia Generale e Mininvasiva  
(Direttore: Prof. L. Calbo)  
<sup>1</sup> Cattedra di Chirurgia Generale  
(Titolare: Prof. S. Gorgone)

versus 42%) e il surrene destro (6), mentre entrambe le ghiandole sono interessate nel 7% dei casi.

Il riscontro accidentale di patologia surrenalica (22) pone all'endocrinologo e al chirurgo alcuni problemi di condotta terapeutica: verificare la dimensione della massa (il cui diametro può variare da 0,5 ad oltre i 25 cm; in media ~ 3 cm), appurare se essa è secernente, valutare se presenta caratteri di benignità o malignità, discernere se si tratta di un tumore primitivo della ghiandola o se è conseguente a metastasi da neoplasia di altra sede (il 5-12% delle masse sono di natura carcinomatosa primitiva mentre il 2-3% sono di natura metastatica). La differenziazione clinica tra patologia benigna e maligna non è sempre agevole; tuttavia la distinzione è necessaria e va fatta in tempi brevi per mettere in atto rapidamente la terapia più opportuna, vista l'alta aggressività della forma tumorale maligna.

Casistiche della letteratura (15) riportano il 10-20% di lesioni funzionanti. Nella maggior parte dei casi (36-94%) gli incidentalomi surrenalici sono rappresentati da adenomi corticali non funzionanti (29), che però in bassa percentuale possono presentare una funzionalità ormonale autonoma, subclinica, sia corticale sia midollare. La natura secernente o meno dell'incidentaloma varia in funzione della dimensione della massa: la maggior parte dei tumori con dimensioni fino a 3 cm non è in grado di produrre sostanze ormonali (14); masse di diametro superiore a 4 cm sono più probabilmente secernenti; sopra i 6 cm il 40% degli incidentalomi è secernente (16).

Dopo un'accurata anamnesi, al fine di escludere la familiarità per patologia surrenalica o per confermare la presenza di una sindrome familiare in grado di suggerire la natura della lesione, è necessario eseguire alcuni test di screening (17,18): cortisolemia basale, ACTH ematico basale, test *overnight* con desametasone per la diagnosi di pre-Cushing; catecolamine urinarie e metaboliti nell'urina delle 24 ore per lo screening di feocromocitoma; potassemia, aldosterone plasmatico, PRA e valutazione del rapporto ALD/PRA dopo *wash-out* farmacologico per diagnosi di aldosteronoma; dosaggio degli ormoni sessuali (DEHA-s, testosterone e 17-OH-progesterone) per la diagnosi di neoplasia secernente ormoni sessuali.

Il 2-15% dei pazienti affetti da incidentaloma presenta alterazioni della secrezione del cortisolo clinicamente silenti ma tale da rendersi evidenti ai test di soppressione con desametasone ("pre-Cushing syndrome" o "subclinical Cushing syndrome").

Nel 2% dei casi, la diagnosi di natura rivela un adenoma secernente aldosterone. Il feocromocitoma raggiunge la percentuale dell'11%. L'ipertensione arteriosa (7) in pazienti con feocromocitoma si riscontra solo in pochi casi (5%), così come scarsamente probabile sarà un Conn in un paziente che non abbia ipopotassemia,

o un Cushing in assenza d'ipertensione, obesità e diabete. Tuttavia i pazienti con reperto incidentale di massa surrenalica devono essere valutati in tempi brevi per escludere un feocromocitoma, viste le potenziali conseguenze letali di una crisi ipertensiva intraoperatoria. Lo studio dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, dell'asse renina-angiotensina-aldosterone e delle catecolamine riveste quindi una notevole importanza per diagnosticare neoplasie secernenti.

Nel maggior numero di casi (80%) le masse a riscontro occasionale non sono però secernenti (8% mielolipoma, 3% ganglioneuroma, 5% lesioni cistiche, 2% patologie granulomatose infiltrative) mentre in più del 10% si tratta di una neoplasia maligna (8-9) (12% neoplasie maligne non secernenti; 3% metastasi). Le cisti surrenaliche (4-22% degli incidentalomi) possono associarsi ad eventi emorragici acuti e in queste situazioni richiedere un trattamento chirurgico.

La definizione diagnostica della natura benigna o maligna, primitiva o secondaria di un incidentaloma è di notevole importanza; diverse sono le metodiche e i criteri proposti per la diagnosi differenziale tra masse surrenaliche benigne e maligne. L'ecografia non è la metodica di scelta nella diagnosi di una neoplasia surrenalica per la difficoltà di valutazione di una ghiandola a localizzazione retroperitoneale.

Di maggiore utilità diagnostica le altre moderne metodiche di imaging, che purtroppo, anche se integrate, non sempre permettono una precisa diagnosi di natura degli incidentalomi; è quindi utile associare contemporaneamente il parametro "dimensioni" per una corretta valutazione clinico-terapeutica.

La probabilità di metastasi surrenalica in pazienti neoplastici, con lesione primitiva da carcinoma del polmone, dell'apparato digerente, del rene, della mammella, da melanoma, da linfoma, è del 75%; pertanto una massa surrenalica deve essere considerata metastasi fino a prova contraria. Invece, nei pazienti senza precedente storia di neoplasia, la prevalenza del carcinoma surrenalico primitivo è bassa (2%), essa cresce con il crescere delle dimensioni della lesione (25%), decuplicando per dimensioni comprese tra i 4 e i 6 cm. Perciò in mancanza di certezza nella diagnosi strumentale, la valutazione del rischio di malignità, e quindi la condotta terapeutica, non possono prescindere dall'accurata valutazione delle dimensioni.

Il trattamento del paziente con incidentaloma surrenalico in età geriatrica va valutato in rapporto alle indagini sia di laboratorio che d'imaging più valide (RM, scintigrafia con radiocolesterolo, PET con fluoro-desossiglucosio) in modo da proporre la terapia chirurgica (13) ai pazienti che rispondano in modo anomalo al test di soppressione con desametasone o abbiano valori anomali di cortisolo e ACTH. Potrà invece essere programmata una terapia conservativa se il paziente presenta solo un

test di soppressione alterato o è asintomatico.

L'approccio clinico attuale deve tenere conto dei costi diagnostici, dei disagi del paziente, dei rischi e delle conseguenze dei falsi positivi; purtroppo non sempre le caratteristiche anatomiche e dimensionali fornite dalla diagnostica per immagini sono da sole sufficienti a definire l'eziologia e, di conseguenza, a determinare univocamente l'approccio terapeutico più appropriato. Per attuare un'ottimale condotta terapeutica è necessario valutare complessivamente i seguenti parametri:

- a) dimensioni: rappresenta il parametro di maggior importanza; se la lesione ha dimensioni superiori a 4 cm, indipendentemente dagli altri parametri va posta l'indicazione all'intervento chirurgico. Nel caso di lesioni inferiori a 4 cm dovranno essere presi in considerazione gli altri parametri;
- b) aspetto e contenuto: gli adenomi non funzionanti hanno un aspetto omogeneo, a margini regolari; le lesioni maligne sono invece disomogenee, con margini irregolari, non ben definiti, spesso presentano aree cistiche, necrotiche ed emorragiche. Tali caratteristiche permettono di porre indicazione all'intervento chirurgico (30) anche in caso di dimensioni < 4 cm;
- c) attenuazione TC/ aspetto RM: solitamente gli adenomi non funzionanti presentano un'attenuazione basale TC espressa in UH < 10 poiché sono ricchi di lipidi; se UH > 10 la lesione è considerata potenzialmente maligna e dunque da trattare chirurgicamente. All'aspetto RM gli adenomi benigni sono isointensi nelle sequenze T2-pesate; se la lesione è invece iperintensa deve essere posta indicazione all'intervento chirurgico;
- d) *contrast-enhanced* TC: le lesioni ipervascolarizzate in genere devono essere trattate chirurgicamente;
- e) tempo di *washout*: un *washout* < 50% a 10 minuti è indice di un potenziale comportamento maligno e dunque in presenza di tale aspetto si pone indicazione all'intervento chirurgico indipendentemente dalle dimensioni (23);
- f) crescita nel tempo: tale parametro è valido soprattutto per le lesioni già valutate, che non richiedono intervento chirurgico ma sono sottoposte a periodico follow-up. Se la lesione presenta una rapida cre-

scita, tra 0,5 cm e 2 cm in un anno, deve essere considerata potenzialmente maligna ed è quindi indicato il trattamento chirurgico (24).

Oggi la laparoscopia (10-25), con accesso transperitoneale o retroperitoneoscopico, pur con un allungamento dei tempi operatori, è generalmente accettata quale metodica di scelta; essa presenta poche controindicazioni (27) che necessitano del convenzionale approccio aperto (11): un carcinoma che invade le strutture anatomiche circostanti, il feocromocitoma maligno, le neoplasie di diametro superiore a 10 cm, pazienti con patologie emocoagulative o con briglie aderenziali postoperatorie. Per lesioni fino a 4 cm di diametro la laparoscopia rappresenta il *gold standard* (26) perché tecnica sicura, efficace e minimamente invasiva che permette scarso dolore postoperatorio, breve durata dell'allettamento e del ricovero postoperatorio, precoce ripresa dell'alimentazione, delle normali attività della vita sociale e di relazione. La surrenectomia per via laparotomica (21) è indicata se si dimostra una produzione ormonale o se la massa dell'incidentaloma raggiunge i 6 cm.

Una massa non secernente di dimensioni inferiori a 4 cm può essere controllata con follow-up (28) per uno o due anni (imaging ogni 3-6 mesi per calcolare con accuratezza l'incremento dei diametri, controllo clinico annuale).

## Conclusioni

È auspicabile che ulteriori studi clinici controllati sull'incidenza, la prevalenza, la fisiopatologia e la storia naturale vengano condotti nei pazienti con incidentaloma surrenalico. I miglioramenti nella risoluzione delle tecniche di diagnostica per immagini addominale ci fanno pensare che la scoperta incidentale di masse surrenaliche abbia tendenza ad aumentare. La bassa incidenza del carcinoma cortico-surrenalico e la relativamente bassa incidenza di progressione sia volumetrica che della iperfunzione, ci fa preferire, specialmente nell'anziano, un intenso follow-up clinico, riservando il trattamento chirurgico solo ai soggetti secernenti con aumento del rischio vascolare o con sindrome metabolica resistente al trattamento medico o a pazienti con masse voluminose.

## Bibliografia

1. Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, Taccaliti A, Faloia E, Mantero F. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(10):1177-1189.
2. Bakthavathsalam G, Shanmugasundaram VP, Prabakaran J, Venkatesh SP, Sowndaravalli DV, Jain CB. Nonfunctioning adrenocortical carcinoma. *Int Surg* 2008;93(2):81-87.
3. Bhargav PR, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Adrenal incidentalomas: experience in a developing country. *World J Surg* 2008;32(8):1802-1808.
4. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, Valdemarsson S, Wängberg B, Åhrén B. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006;154(3):419-423.
5. Candel MF, Flores B, Albarracín A, Soria V, Miguel J, Campil-

- lo A, del Pozo P, Alcaraz MS, Aguayo JL. Adrenal incidentalomas. A disease on the increase. *Cir Esp*. 2006;79(4):237-240.
6. Cherifi-Gatta B, Gaye D, Laurent F, Tabarin A. Adrenal incidentalomas. *Rev Prat*. 2008;58(9):979-989.
  7. Cicala MV, Sartorato P, Mantero F. Incidentally discovered masses in hypertensive patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(3):451-466.
  8. Duenschede F, Bittinger F, Heintz A, Musholt T, Korenkov M, Kann P, Ewald P, Gockel I, Junginger T. Malignant and unclear histological findings in incidentalomas. *Eur Surg Res*. 2008;40(2):235-238.
  9. Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, Kühl H, Müller S, Stamatidis G, Broelsch C. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery* 2004;136(6):1289-1296
  10. Gil-Cárdenas A, Cerdón C, Gamino R, Rull JA, Gómez-Pérez F, Pantoja JP, Herrera MF. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from an initial series of 100 patients. *Surg Endosc* 2008;22(4):991-994.
  11. Gockel I, Heintz A, Domeyer M, Trinh TT, Dünschede F, Junginger T. Indications for conventional adrenalectomy. *Zentralbl Chir* 2008;133(3):255-259.
  12. Gomez MA, Besson M, Roger R, Scotto B, Alison D. Characterization of adrenal incidentaloma discovered with tomography. General review. *Ann Urol (Paris)*. 2003;37(5):244-247
  13. Guerrieri M, De Sanctis A, Crosta F, Arnaldi G, Boscaro M, Lezoche G, Campagnacci R. Adrenal incidentaloma: surgical update. *J Endocrinol Invest* 2007;30(3):200-204.
  14. Ito T, Imai T, Kikumori T, Shibata A, Horiba T, Kobayashi H, Sawaki M, Watanabe R, Nakao A, Kiuchi T. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result. *Surg Today* 2006;36(11):961-965.
  15. Koppeschaar HP. Adult clinical session. Introduction. *Endocrine incidentaloma*. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:189-190.
  16. Kotłowska A, Mali ski E, Sworzczak K, Kumirska J, Stepnowski P. The urinary steroid profile in patients diagnosed with adrenal incidentaloma. *Clin Biochem* 2009;42(6):448-454.
  17. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma. *Arch Surg* 2007;142(9):870-873.
  18. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(1):13-28.
  19. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(1):107-125.
  20. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):637-644.
  21. Meyer A, Behrend M. Indications and results of surgery for incidentally found adrenal tumors. *Urol Int* 2006;77(2):173-178.
  22. Mirilas P, Skandalakis JE. Benign anatomical mistakes: incidentaloma. *Am Surg* 2002;68(11):1026-1028.
  23. Park BK, Kim CK, Kim B. Adrenal incidentaloma detected on triphasic helical CT: evaluation with modified relative percentage of enhancement washout values. *Br J Radiol* 2008;81(967):526-530.
  24. Pasqual E, Bacchetti S, Waclaw B, Bertolissi F, Grimaldi F, Cagol PP. Adrenal incidentalomas: indications for surgery. *Chir Ital* 2003;55(1):29-34.
  25. Plaggemars HJ, Targarona EM, van Couwelaar G, D Ambra M, García A, Rebasá P, Rius X, Trias M. What has changed in adrenalectomy? From open surgery to laparoscopy? *Cir Esp* 2005;77(3):132-138.
  26. Simforoosh N, Majidpour HS, Basiri A, Ziaee SA, Behjati S, Beigi FM, Aminsharifi A. Laparoscopic adrenalectomy: 10-year experience, 67 procedures. *Urol J* 2008;5(1):50-54.
  27. Toniato A, Boschin I, Bernante P, Opocher G, Guolo AM, Pelizzo MR, Mantero F. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: is it really more difficult? *Surg Endosc* 2007;21(8):1323-1326.
  28. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009;249(3):388-391.
  29. Tsvetov G, Shimon I, Benbassat C. Adrenal incidentaloma: clinical characteristics and comparison between patients with and without extraadrenal malignancy. *J Endocrinol Invest* 2007;30(8):647-652.
  30. Valeri A, Bergamini C, Manca G, Mannelli M, Presenti L, Peri A, Borrelli A, Tonelli P. Adrenal incidentaloma: the influence of a decision-making algorithm on the short-term outcome of laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15(5):451-459.