



DERLEME/REVIEW

Subklinik Cushing sendromlu olgu bağlamında adrenal insidentalomalara genel yaklaşım

General approach to adrenal incidentalomas with regards to a case with subclinical Cushing syndrome

Mehtap Evran¹, Murat Sert¹, Tamer Tetiker¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):363-369.

Abstract

Adrenal incidentalomas are masses that are discovered by imaging tests performed for other reasons. Today, in line with the increased use of imaging methods as computerized tomography and magnetic resonance imaging, the prevalence of diagnosis of adrenal incidentaloma has increased. The first stage that must be assessed after diagnosing adrenal incidentaloma is the examination of the mass in terms of hormonal status and malignancy. This evaluation is important for follow-up of the patients and for treatment planning.

Key words: Adrenal incidentalomas, treatment, prognosis

Öz

Adrenal insidentalomalar başka nedenlerle yapılan görüntüleme testleri sırasında saptanan lezyonlardır. Günümüzde abdominal görüntüleme tekniklerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte adrenal insidentaloma tanısının sıklığı artmıştır. Adrenal insidentalomaların değerlendirilmesinde ilk basamak lezyonun hormonal olarak aktif olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olup olmadığıdır. Bu değerlendirme tedavi planlanması ve hastanın takibi için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Adrenal kitleler, tedavi, prognosis

GİRİŞ

Adrenal korteks ve medulladan salgılanan hormonların konnektif doku, kemik, kalsiyum metabolizması, büyüme-gelişme, hematopoietik sistem, kardiyovasküler ve renal sistem üzerine etkisi olduğunu bilmekteyiz¹. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile adrenal korteks ve medulla hastalıklarının değerlendirilmesi kolaylaşmakla birlikte görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması beraberinde bir sorunu daha gündeme getirmiştir. Bu sorun tesadüfen saptanan adrenal kitlelere yaklaşımın nasıl olacaktır².

Adrenal insidentalomalar, sürrenal bezlerle ilişkisi olmayan herhangi bir nedenden dolayı doktora başvuran hastalarda yapılan görüntüleme tetkiklerinde saptanan ve genellikle 1cm'den büyük olan adrenal kitlelerdir³. Adrenal insidentalomalarda kitle natürü ve hormon statusu hakkında ayrıntılı endokrinolojik ve radyolojik değerlendirme şarttır. Bu değerlendirmeler sonucunda cerrahi tedavi veya

periyodik takip kararı alınır^{2,4}. Burada SCS düşünülen bir vakanın bulguları ışığında adrenal insidentalomaların yeniden gözden geçirilmesi planlanmıştır.

OLGU

59 yaşında kadın hasta, yaygın kemik ağrıları, karın ağrısı, tansiyon yüksekliği, ateş basması, el ve ayaklarda şişlik şikayetleri ile başvurduğu dış merkezde sağ sürrenal glandda 33x23x29 mm çapında düzgün konturlu ve kontrast ile yoğun boyanan kitle saptanmış ve bölümümüze yönlendirilmiş idi. Burada yapılan tetkiklerde serum kortizol 9.8 µg/dl ve ACTH 16.2 pg/mL olmasına rağmen 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi 2100 µg saptanması üzerine Cushing sendromu (CS) ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı.

Hastanın 20 yıldır hipertansiyon (HT), 12 yıldır tip 2 diyabetes mellitus (DM) öyküsü mevcuttu. Kullandığı ilaçlar ise gliklazid 60 mg, pioglitazon 30

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehtap Evran, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: mehtap.evran@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 15.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.10.2015

mg, metformin 2000 mg, fosinopril 10 mg ve lercanidipin 10 mg şeklideydi. Aile öyküsünde babasında HT ve kalp hastalığı ve kardeşlerinde tip 2 DM olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde TA: 160/80 mmHg, nabız: 74/dk, ritmik, vücut kitle indexi (VKI): 28.7 kg/m², karında beyaz renkli <0.5 cm strialar mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğal bulundu. Biyokimyasal tetkiklerde serum elektrolitleri normal saptandı.

Hastaya klinikte yapılan 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) ile kortizol 5.44 µg/dl, ACTH <5 pg/mL bulundu. Hastanın HT ile birlikte ateş basması şikayetinin olması üzerine feokromasitoma açısından 24 saatlik idrarda ölçülen katekolamin düzeyleri ile primer hiperaldosteronizm (PHA) açısından ölçülen plazma aldosteron (PA) düzeyi ve plazma renin aktivitesi (PRA) normal bulundu. Hasta, DST sonrası serum kortizolü 1.8 mcg/dl'nin üstünde olup CS kliniği olmadığı için subklinik Cushing sendromu (SCS) olarak değerlendirildi ve periyodik olarak takip edilmesi kararıyla taburcu edildi.

ADRENAL İNSİDENTALOMA PREVALANSI

Yaygınlaşan görüntüleme tetkikleri nedeniyle özellikle 1980'lerden sonra adrenal insidentaloma vakalarının arttığı gözlenmiştir. Günümüzde de bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımının yaygınlaşması ile tanı sıklığı daha da artmaktadır⁵.

Adrenal insidentaloma prevalansı, kullanılan bilginin kaynağına (otopsi serileri veya radyolojik tetkikler) ve seçilen hastaya (genel popülasyon veya özel hasta grupları) göre değişmektedir. 1994 yılı öncesi prevalans otopsi serilerine göre ve görüntüleme

yöntemine (abdomen BT) göre sırasıyla %2.3 ve %0.65 oranında bulunmuştur^{1,6}. Ancak daha ileri ki yıllarda yapılan araştırmalarda prevalans yapılan otopsi veya görüntüleme çalışmalarında ortalama % 6 olarak bildirilmiştir^{5,7}. Adrenal insidentaloma sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Otuz yaş altı görülme sıklığı %1 iken, orta yaşlarda %3 ve ileri yaşlarda %10 oranında rastlanmaktadır. Adrenal insidentalomalar kadınlarda erkeklere göre 1.2-2.5 kat daha fazla görülmektedir^{8,9}.

TANISAL YAKLAŞIM

Günümüzde adrenal insidentalomaların tanı, tedavi ve izlemi konusunda farklı düşünceler mevcuttur^{5,10}. Ayrıca adrenal kitlelerin etyolojisi de patolojik olarak çeşitlilik göstermektedir. Genel olarak adrenal korteksten köken alanlar adenom, nodüler hiperplazi veya karsinom iken adrenal medulladan köken alanlar feokromasitoma, ganglionöröma, nöroblastoma şeklindedir. Bunların dışında lipom, myelolipom, neurofibrom, schwannom, hemanjiom, leiomyosarkom, infeksiyonlar, granülomlar, infiltrasyonlar, kistler, psödokistler ve metastazlar da adrenal kitleleri oluşturmaktadır (Tablo 1). Kitlelerin yaklaşık %70-85'i benign ve non fonksiyonel iken, geriye kalan %10-15 ise hormon salgılayan fonksiyonel kitlelerdir¹¹. Fonksiyonel adrenal kitleler içerisinde en sık salgılanan hormon kortizoldür ve CS'na yol açar (% 10-15). Adrenal kitlelerin daha az bir kısmını adrenal medulladan köken alan ve aldosteron salgılayan PHA ile katekolamin salgılayan feokromositoma oluşturmaktadır^{12,13}. Adrenal insidentaloma düşünülen vakalarda yapılması gereken ilk aşama kitlenin hormon olarak aktif olup olmadığı ve özellikle malignensi yönünden değerlendirilmesidir⁴.

Tablo 1. Adrenal insidentaloma nedenleri ve görülme sıklıkları *

Klinik çalışmalara göre (ortalama %)	Cerrahi çalışmalara göre (ortalama %)
Adenom 80	Adenom 55
Non fonksiyone 75	Non fonksiyone 69
Kortizol sekrete eden 12	Kortizol sekrete eden 10
Aldosteron sekrete eden 2.5	Aldosteron sekrete eden 6.0
Feokromositoma 7.0	Feokromositoma 10
Karsinoma 8.0	Karsinoma 11
Metastaz 5.0	Metastaz 7.0
	Kist 5.0
	Ganglionöröma 4.0
	Miyelolipom 8.0

*2011 Yılı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Klavuzu'ndan alıntı yapılmıştır

Tanıda hormonal değerlendirme

Adrenal kitlelerin en sık rastlanan şekli non fonksiyonel adenomlardır (yaklaşık %80). saptanmaktadır¹⁴. Asemptomatik adrenal insidentalomalı hastalarda öncelikli olarak, SCS tanısı için 1 mg DST yapılmalıdır¹⁵. Çünkü adrenal insidentalomalarda en fazla karşılaşılan hormonal bozukluk %5-20 oranıyla SCS'udur¹³. Bu durum, fizik muayene bulgusu olmayan ancak sınırda yüksek kortizol sekresyonu ve adrenalde kitlesi olan hastalar için kullanılan bir terimdir. Subklinik CS'li hastalarda CS'un yaygın belirtilerinin çoğunun olmamasına rağmen devamlı endojen kortizol salgılanmasının bazı klinik yansımaları vardır. Bu hastalarda HT, obezite, dislipidemi, DM, ateroskleroz gibi metabolik durumlar aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyona göre daha sıktır^{16,17}.

Normal bireylerde suprafizyolojik dozda glukokortikoid verilmesi ile kortizol düzeyleri 5 µg'ın altına düşerken, endojen CS varlığında bu supresyon görülmektedir. 1 mg DST en hassas yöntemdir ve en sık gözlenen biyokimyasal anormal sonucu vermektedir. Bu testin cut off değeri 5µg/dl olarak kabul edildiğinde spesifite %100 sensitivite %58 iken, cut off değeri 1.8 µg/dl olarak kabul edildiğinde spesifite %85-75 sensitivite %72-82 saptanmaktadır^{18 19}. Günümüzde sensitivitesi daha yüksek olduğu için cut off değeri genellikle 1.8 µg/dl olarak kabul edilmektedir. 1 mg DST sonrasında sabah serum kortizol düzeyi 1.8 mcg/dl'nin altında bulunduğu CS ekarte edilmektedir. Sabah serum kortizol düzeyi 1.8 mcg/dl'nin üstünde saptanan hastalara 48 saat 2 mg (4x0.5 mg) DST yapılmalıdır. 48 saat 2 mg DST'in 1 mg DST'ne göre spesifitesi yüksektir ve bu test öncesi yanlış pozitif sonucu önlemek için en az 2 hafta öncesinden alkol alımı kesilmelidir. Test sonrasında ölçülen serum kortizol düzeyinin 1.8 µg/dl altında olması supresyon olarak kabul edilirken, 1.8mcg/dl'nin üstünde olup CS kliniği olmayan hastalar SCS, klinik bulgusu olan hastalar ise CS olarak değerlendirilmektedir¹⁵.

Cushing sendromu (CS) düşünülen hastalarda diğer tanı testleri arasında 24 saatlik idrarda serbest kortizol (UFC) ölçümü, CRH ile 48 saat 2 mg DST, deksametazon-CRH stimülasyon testi, gece yarısı serum kortizolü, uyurken gece yarısı serum kortizolü, uyanırken gece yarısı serum kortizolü ve gece yarısı tükrük kortizolü ölçümleri de yapılabilmektedir. CS'de lokalizasyon belirlemek amacıyla plazma ACTH ölçümü ve yüksek doz DST (HDDST) yapılmaktadır²⁰.

Adrenal insidentalomalı hastaların yaklaşık % 3-10'unda feokromositoma bulunabilir. Feokromasitomaların bir kısmı klinik olarak sessiz ve asemptomatik olabileceğinden bütün adrenal kitlesi olan hastalarda biyokimyasal testlerle feokromasitoma mutlaka ekarte edilmelidir²¹. Feokromasitoma noradrenalin, adrenalin ve dopamin gibi katekolaminlerin artmış üretimi ile karakterize bir nöroendokrin tümördür. Tanısında 24 saatlik idrarda serbest katekolaminlerin veya katekolamin metabolitlerinin (vanilmandelik asit (VMA), serbest veya total metanefrinler) arttığını göstermek önemlidir²². Subklinik feokromositoma şüphesi olan ancak 24 saatlik idrar tetkiklerinde bir bulguya rastlanmayan hastalarda fraksiyone plazma metanefrin düzeylerinin yüksek bulunması tanı için anlamlıdır (sensitivite %98-100, spesifite %85-89)^{17,21,22}.

Adrenal korteksin aldosteron salgılayan tümörleri adrenal insidentalomalının %1.6-3.8'nu oluşturmaktadır. Adrenal kitlesi olan hipertansiyonlu hastalarda PHA araştırılması amacıyla plazma potasyum düzeyi ile PA konsantrasyonu / PRA oranı değerlendirilmelidir. Eğer bu oran ≥ 30 ise ve ayrıca PA konsantrasyonu 0.5 nmol/L (20 ng/dL)'den fazla ise otonom aldosteron üretimi için oldukça anlamlıdır^{23,24}.

Adrojen salgılayan adrenal tümörler oldukça nadir görülen ve benign veya malign olabilen tümörlerdir. Virilizasyon bulguları olan ve adrenal kitlesi olan hastalarda dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS) ölçümü adrenal androjen salınımını gösteren en önemli test olarak kabul edilmektedir¹⁷. Normal popülasyonda adrenokortikal karsinom (ACC) insidansı yaklaşık milyonda 0,6-2'dir. Adrenokortikal karsinomun erken evrede tanınması tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasından dolayı önemlidir. Birinci ve beşinci dekadlarda pik yapan ACC kadınlarda erkeklerden 2.5 kat daha sık görülmektedir. Adrenokortikal karsinomların %80'i fonksiyoneldir ve bunların yaklaşık %45'i sadece glukokortikoid, %45'i glukokortikoid ve androjenler veya sadece androjenleri salgılamaktadır. İzole mineralokortikoid salınımı %1'in altındadır^{25,26}.

Bilateral adrenal kitleler metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, kortikal adenomlar, lenfoma, enfeksiyon (tüberküloz, mantar gibi), hemoraji, ACTH-bağımlı Cushing, feokromositoma, amiloidozis, adrenal bezin infiltratif hastalıkları ve ACTH-bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazi şeklinde olabilmektedir¹⁷.

Tanıda radyolojik değerlendirme

Adrenal kitlelerde tümör boyutunun ve natürünün belirlenmesinde BT en önemli görüntüleme yöntemlerindedir. Çalışmalarda tümör boyutu ile tümörün fonksiyonel olması arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir. Tümör boyutu arttıkça tümörün daha çok hormon sekrete ettiği (özellikle kortizol) saptanmıştır²⁷.

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan adrenal kitlenin boyutu ve görünümü lezyonun malign veya benign ayrımında yol göstericidir. Adrenal görüntüleme BT'nin sensitivitesi %84, spesifitesi %98; USG'nin sensitivitesi %79, spesifitesi %61; MRG'nin sensitivitesi %78, spesifitesi %87 olarak bildirilmiştir²⁸. Özellikle kitlenin lipit içeriği arttıkça BT'nin attenuasyon katsayısının (Hounsfield Ünitesi; HÜ) azalması bu tetkikteki sensitiviteyi ve spesifiteyi arttırmaktadır. Non-adenomatöz kitlelerde HÜ değeri >10 iken, benign adrenal adenomlar kontrastsız BT'de homojen, düzgün kenarlı ve <10 HÜ değerinde görülürler²⁹.

Manyetik rezonans görüntüleme normal adrenal doku ve adenomlar genellikle T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda düşük sinyal intensitede görülmekte iken, malign lezyonlar ise T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülmektedir. Manyetik rezonans görüntülemenin sadece feokromasitoma tanısında BT'ye oranla daha fazla bilgi verdiği saptanmıştır^{30,31}. Mevcut kanıtlar, malign olabileceği düşünülen hastalar için PET-BT tetkinin daha üstün olduğunu göstermiştir³².

Klinik çalışmalar adrenal kitleler içinde 4 cm'den küçük lezyonların hemen hemen tamamının benign olduğunu düşündürmektedir¹⁰. Boyutları 4-6 cm arasında olan adrenal kitleler için uygun bir tanısal değerlendirme ortaya konamamıştır. Bu lezyonların hormonal olarak non fonksiyonel olması ve görüntüleme yöntemlerinde benign özellikler göstermesi durumunda takip edilebileceği bildirilmektedir. Ancak ACC'un genellikle >4-6cm, düzensiz sınırlı, heterojen, yer yer kalsifikasyon içeren ve bazı olgularda etraf dokuya invazyonu olan kitle görünümü verdiği de unutulmamalıdır³¹. Boyutları 6 cm'den büyük olan kitlelerin malignite potansiyelinin yüksek olduğu ve erken cerrahi girişim düşünülmesi gerektiği de akıldan çıkarılmamalıdır³³. Çok nadir görülen bir kanser olmasına rağmen ACC'in kansere bağlı ölümlerin

%0.2'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyonda prevalansı %0.06 iken cerrahi serilerinde bu oranın %3.8-5'e kadar çıktığı ve malignitenin en güçlü prediktif faktörünün kitle boyutu olduğu gösterilmiştir^{17,25}.

Adrenokortikal lezyonları değerlendirmek için yukarıda sayılan yöntemler dışında yaygın olarak kullanılmayan diğer radyolojik yöntemler arasında iyodokolesterol (NP59) ile yapılan sintigrafi ve feokromositoma için I-131 metaiyodobenzilguanidin sintigrafisi sayılabilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin yeri

Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisinin (iia) yüksek oranda yanlış negatif sonuçlar vermesi nedeniyle, benign sitolojik tanı geldiğinde malignite tam olarak ekarte edilememektedir¹⁷. Bilinen bir kanser öyküsü olmayan hastada saptanan adrenal insidentalomanın değerlendirilmesinde iia'nin yararı konusunda sınırlı sayıda veri mevcuttur. Ancak primer adrenal tümör ile adrenal metastaz ayrımını yapabilmek için iia'nin faydalı bir yöntem olduğu bildirilmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonları arasında, adrenal beze dışarıdan metastaz şüphesi varlığı veya bilinen bir kanserin evrendirilmesi sayılabilmektedir. Özellikle akciğer, meme ve böbrek gibi bilinen bir kanser öyküsü olan, başka metastaz bulgusu olmayan ve aynı zamanda BT'de adrenal bezde yüksek atenuasyon değeri olan (>20 HÜ) heterojen bir kitle saptandığında, tanısal değerlendirme için BT eşliğinde iia yapılabilir. Ancak bu işlemin uygulanacağı olgularda hipertansif krizden korunmak için feokromasitoma mutlaka dışlanmalıdır^{17,34}.

Doğru tanı eksizye edilen kitlenin patolojik incelemesi ile konulmaktadır. Adrenal korteksten köken alan kitlelerin patolojik olarak sınıflandırılmasını kolaylaştırmak ve daha anlaşılır kılmak için Weiss kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre; yüksek nükleer grade, >2 mitoz/50 büyütmede, atipik mitoz, %25 veya daha az şeffaf hücre, diffüz yapı, nekroz, venöz invazyon, sinüzoidal invazyon, kapsül invazyonu kriterlerinin 4'ten fazlasının pozitif olması maligniteyi düşündürmektedir^{25,35}.

CERRAHİ YAKLAŞIM ÖLÇÜTLERİ

Tedavi planını belirlemede önemli olan lezyonun hormonal olarak fonksiyonel olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olmasıdır. Tek taraflı

adrenal kitlelerde öykü ve fizik muayenede glukokortikoid, mineralokortikoid, seks hormonları veya katekolaminlerin aşırı salgılanmasına bağlı semptom ve bulgular varsa ve bunlar biyokimyasal olarak da doğrulanıyorsa adrenalektomi en uygun tedavi seçeneğidir. Ancak, cerrahinin uygun olmadığı vakalarda medikal tedavilerle hasta takip edilebilmektedir. Örneğin CS'de steroid hormon sentezi inhibitörleri, aldosteron salgılayan bir tümör için aldosteron antagonistleri kullanılabilir^{15,17}.

Biyokimyasal olarak adrenal hormon artışı saptanan ancak klinik bulgu göstermeyen hastalarda tedavi kararının ne olacağı çok açık değildir. Sessiz feokromositomasi olan hastalar hipertansif kriz riski altında olduğundan bu hastalara adrenalektomi önerilmektedir. Hipertansiyonu ve aldosteron artışı olanlarda da adrenalektomi bir seçenektir^{20,21}. Subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu olan hastalara yaklaşım konusunda belirsizlikler vardır. Hafif glukokortikoid artışı olan hastalarda insülin direnci gibi metabolik problemler gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu metabolik dengesizliklerin hastalar üzerindeki uzun dönem etkileri düşünüldüğünde, bu grup hastalarda adrenalektomi yapılması bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Ancak dikkatli bir takip süreci ile hastaları izlemek de öneriler arasındadır^{4,15,17}.

Fonksiyonel olmayan insidentalomalarda malign ve benign ayırımını yapmak daha sonraki yaklaşım tarzı için yol göstericidir. Göz önünde bulundurulması gereken parametreler lezyon boyutu, görüntüleme karakteristik özellikler ve lezyonun büyüme hızıdır. Görüntüleme malignite riski göstermeyen <4 cm olan adrenal insidentalomalarda rezeksiyon önerilmemektedir³¹. Boyutu <4 cm olan insidentalomaların %2'den daha azında primer ACC görülmekteyken, >6 cm olan lezyonlarda ACC riski %25'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle, >6 cm olan lezyonları eksize etmek genel kabul görmüş bir yaklaşım şeklidir³⁴. Boyutları 4-6 cm arası olan lezyonlar için yakın takip veya adrenalektomi kabul edilebilir yaklaşımlardır. Bu grupta eğer görüntüleme şüpheli bulgular varsa, lezyonun lipit içeriği azalmışsa, lezyon boyutlarında hızlı bir büyüme saptanmışsa, bu lezyonun adenom olmadığı akla getirilmeli ve adrenalektomi ciddi şekilde değerlendirilmelidir^{4,17,33}.

The National Institutes of Health (NIH) 2002 ve American Association of Endocrine Surgeons (AAES)/American Association for Clinical

Endocrinologists (AACE) 2009 klavuzlarına göre, hormon aktif yani fonksiyonel, >4-6 cm, görüntüleme maligniteyi düşündürülen parametrelerin olması (sınır düzensizliği, heterojenite, hemoraji, santral nekroz ve kalsifikasyon) durumunda cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir^{35,36}.

Bilateral adrenal kitlelerin tedavisi unilateral kitlelerden farklıdır. Subklinik ACTH bağımsız bilateral makronoduler adrenal hiperplazili vakalarda kitle boyutu cerrahi için bir endikasyon oluşturmamaktadır¹⁷.

CERRAHİ YAKLAŞIM

Adrenal kitle rezeksiyonunda açık ya da laparoskopik adrenalektomi kabul edilen yöntemlerdir. Adrenalektomiye bağlı operatif mortalite %2'den azdır. Laparoskopik adrenalektomi sıklıkla uygulanan minimal invaziv cerrahidir⁴. Laparoskopik girişimin göreceli kontrendikasyonları arasında invazif ACC bulunması veya büyük tümör nedeniyle minimal invazif girişimin teknik olarak zor olabileceği durumlar sayılabilir. Gerek transabdominal gerekse retroperitoneal laparoskopik girişimlerin birbirlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Cerrahi yöntemin seçimine (açık veya laparoskopik) invazif ACC varlığı, teknik konular ve cerrahi ekibin tecrübesi değerlendirilerek karar verilmelidir^{34,35}.

UYGUN TAKİP YAKLAŞIMI

Tümör boyutu değişikliklerini veya hormon aşırı üretimini saptamak için takip programları düzenlenmiştir ve bu doğrultuda öneriler hazırlanmıştır.

Hormonal değerlendirme

Non fonksiyonel adrenal insidentalomalarda zamanla yaklaşık %20 oranında biyokimyasal anormalliklerin geliştiği gösterilmiştir. Ancak <3 cm olan lezyonlarda bu durumun görülmesi pek beklenmemektedir¹⁷. En sık saptanan bozukluk kortizol hipersekresyonudur ve olguların %65-70'inde subklinikdir. Katekolamin aşırı üretimi veya hiperaldosteronizm çok nadir olarak görülür. En güncel yaklaşım, tanı anında ve sonra yılda bir (5 yıl) 1 mg DST, 24 saatlik idrarda katekolaminler veya metabolitlerini incelemektir. Tümörün hiperfonksiyonel hale gelmesi 3-4 yıl sonra

görülebilmekte ve sonrasında plato çizmektedir. NIH klavuzu 4 yıl boyunca yıllık idrar katekolamin ve metabolitlerinin ölçümü ve 1mg DST taramasını önermektedir³⁵.

Radyolojik değerlendirme

Uzun dönem takip çalışmaları, adrenal lezyonların büyük çoğunluğunda boyutların sabit kaldığını, %5-25 oranında artış görüldüğünü ve %3-4 oranında ise azalma olduğunu göstermiştir. Genellikle cerrahi tedavi uygulanmayan <4 cm olan non fonksiyonel kitlesi olan hastalarda görüntüleme benign imajına sahipse, bu konuda yeterli veri olmamasına rağmen, ilk yıl 3-6 aylık aralıklarla izlenmeleri, tümör boyutunda artışı yok ise, yılda bir tekrarlayan taramalar önerilmektedir³⁵. Günümüzde stabil kalan non fonksiyonel kitelerin 5 yıl sonraki takiplerinin nasıl olması gerektiği konusu netlik kazanmamıştır. NIH klavuzu tanı anından itibaren 6-12 ay sonra tekrarlanan BT görüntülemesinde lezyonda büyüme gözlenmemesi durumunda radyolojik takibin sonlandırılabilirliğini önerirken³⁵, AACE/AAES klavuzları ise cerrahi kriterleri karşılamayan hastalarda radyolojik değerlendirmeyi 3-6 ay sonra ve 1-2 yıl boyunca yılda bir kez yapılmasını önermektedir³⁶. Ancak <2 cm, uniform, hipointens kortikal nodüllerde, malign hastalık hikayesi olmayanlarda görüntüleme sıklığı daha az olabileceği gibi, şüpheli kitlesi olanlarda görüntüleme sıklığı daha fazla olabilmektedir.

Takiplerde kitle çapında 1 cm'den den daha fazla bir büyüme olması veya hormonal hipersekresyon gelişmesi durumunda cerrahi seçenek devreye girmelidir. Benign bir adrenal kitlenin malign bir kitleye dönüşümü çok nadir bir durumdur^{17, 37, 38}. Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre yılda 0.8 cm veya %25 boyut artışı gösteren adrenal kitlelerin, daha sonra yapılan cerrahi sonuçlarına göre malign olduğu görülmüştür³⁹. Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların takip programlarının nasıl olacağı konusunda ise önerilen bir yaklaşım tarzı bulunmamaktadır.

SONUÇ

Adrenal insidentaloma saptanan tüm hastalara hormon fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla düşük doz (1 mg) DST uygulanmalı, 24 saatlik idrarda katekolaminler veya metabolitleri ile plazma serbest metanefrin düzeyleri kontrol edilmelidir. Hipertansiyonu olan ve serum potasyum düzeyi

düşük olan hastalarda PA konsantrasyonu / PRA oranı ölçülmelidir. BT incelemede düşük atenüasyon değeri (<10 HÜ) olan homojen kitle büyük ihtimalle benign adenomdur. Boyutları >6 cm olan tümörler cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Klinik olarak belirgin fonksiyonel adrenokortikal tümörü olan ve biyokimyasal olarak feokromositoma tanısı konan hastalara cerrahi tedavi yapılmalıdır. Subklinik hiperfonksiyone adrenokortikal adenomu olan hastalarda cerrahi girişim veya yakın takip konusu halen tartışmalı bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:273-85.
2. Young WF. Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:159-85.
3. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:998-1003.
4. Erbil Y, Barbaros U. Management of the adrenal incidentalomas. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics.* 2008;1:10-6.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.
6. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg.* 1985;149:783-8.
7. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors:an institutional perspective. *Surgery.* 1991;110:1014-21.
8. Korobkin M, Lomberdi TJ, Alisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinum enhanced MR imaging. *Radiology.* 1995;197:411-8.
9. Tutuncu NB, Gedik O. Adrenal incidentaloma: report of 33 cases. *J Surg Oncol.* 1999;70:247-50.
10. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601-10.
11. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.
12. Cicala MV, Sartorato P, Mantero F. Incidentally discovered masses in hypertensive patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:451-66.

13. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266-81.
14. Allolio B. Adrenal incidentaloma. In *Adrenal Disorders* (Ed AN Margioris):249-61. Totowa, Humana Pres, 2001.
15. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D et al. Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15:450-3.
16. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:826-32.
17. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu 2011, Ankara.
18. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:401-8.
19. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Overnight dexamethasone suppression of cortisol is associated with radiocholesterol uptake patterns in adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:223-4.
20. Delibaşı T. Endokrin hastalıkların tanısında hormonal tetkikler ve dinamik testler. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi Endokrinolojide Tanı Testleri Özel Sayısı.* 2010;3:25-39.
21. van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:109-9.
22. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, Plouin PF, Muller B, Grand D et al. . Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:951-60.
23. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared to the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8.
24. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:619-32.
25. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C et al. Weiss system revisited a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1612-9.
26. Villar JM, Moreno P, Ortega J, Bollo E, Ramirez CP, Muñoz N et al. Results of adrenal surgery. Data of a Spanish National Survey. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:837-43.
27. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:55-62.
28. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:587-99.
29. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization *Radiology.* 2008;249:756-75.
30. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2237-41.
31. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:1450-60.
32. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics* 2004;24:87-99.
33. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4106-13.
34. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas- a continuing management dilemma *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:585-98.
35. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19(2):1-25.
36. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines. *Endocr Pract.* 2009;15:37.
37. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:69-82.
38. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:861-7.
39. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract.* 2010;16:577-87.