

Le masse incidentali del surrene (MIS)

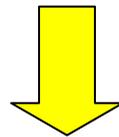
Lesioni a carattere espansivo, di varie dimensioni, generalmente asintomatiche o corredate di segni/sintomi modesti e aspecifici, riscontrate “*incidentalmente*” durante indagini diagnostiche per immagini (TC, RMN, US).

www.fisiokinesiterapia.biz

**IL SURRENE PESA
MASSIMO 6 g.**

EPIDEMIOLOGIA

In considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione e della crescente disponibilità di tecnologie diagnostiche...



La gestione delle masse surrenaliche clinicamente inapparenti risulta un problema emergente di carattere sanitario

EPIDEMIOLOGIA

- **Prevalenza nell'ambito TC addome: 3-4%**
 - **Riscontro occasionale autoptico: 10%**
- **Prevalenza maggiore nel sesso femminile**
- **Incidenza in aumento all'aumentare dell'età: picco intorno alla sesta-settima decade di vita**
- **Sede più frequentemente interessata: surrene destro**

Le masse incidentali del surrene

Corticosurrene

Adenoma
Iperplasia
nodulare
Carcinoma

Midollare

Feocromocitoma
Ganglioneuroma
Ganglioneuro-
blastoma

Altre masse

Mielolipoma
Neurofibroma
Amartoma
Teratoma
Xantomatosi
Amiloidosi
Cisti
Ematoma
Granulomatosi

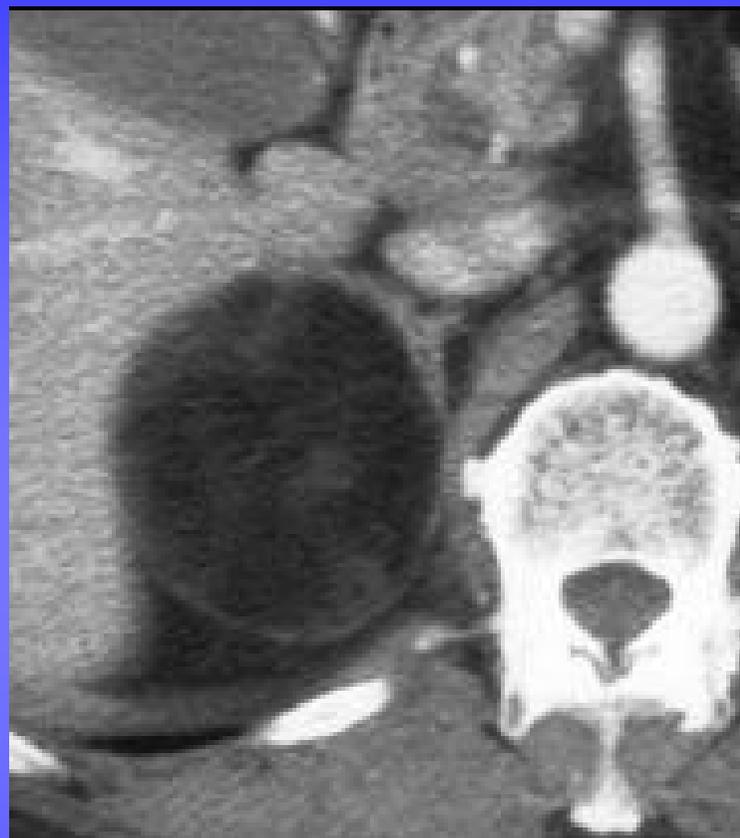
Metastasi

Carcinoma
mammario
Carcinoma
polmonare
Linfoma
Leucemia
Altri

TC con m.d.c.

Paz. Di 69 anni

*Voluminoso mielolipoma
surrenalico a destra*

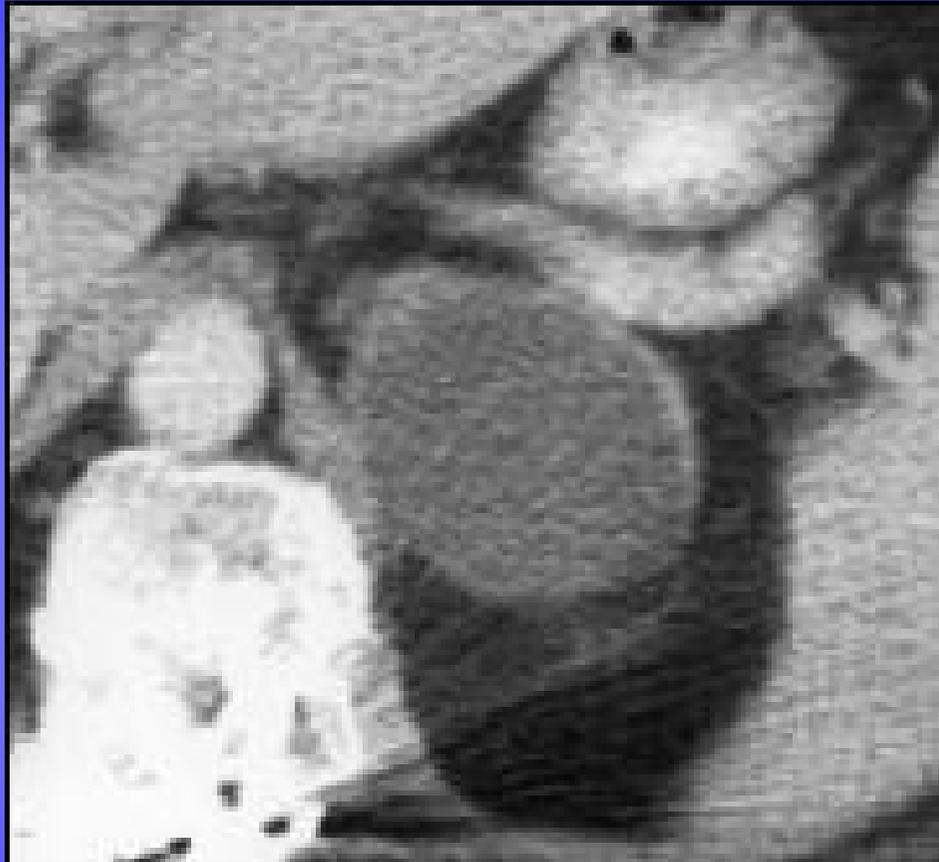


TC con m.d.c.

Paz. di 35 anni

Voluminosa massa a bassa densità

Pseudocisti surrenalica a sinistra



TC con m.d.c.

Paz. di 75 anni

*Masse surrenaliche
bilaterali ad elevata
densità*

Ematomi surrenalici



TC con m.d.c.

Paz. di 74 anni

*Massa surrenalica a destra a
bassa densità*

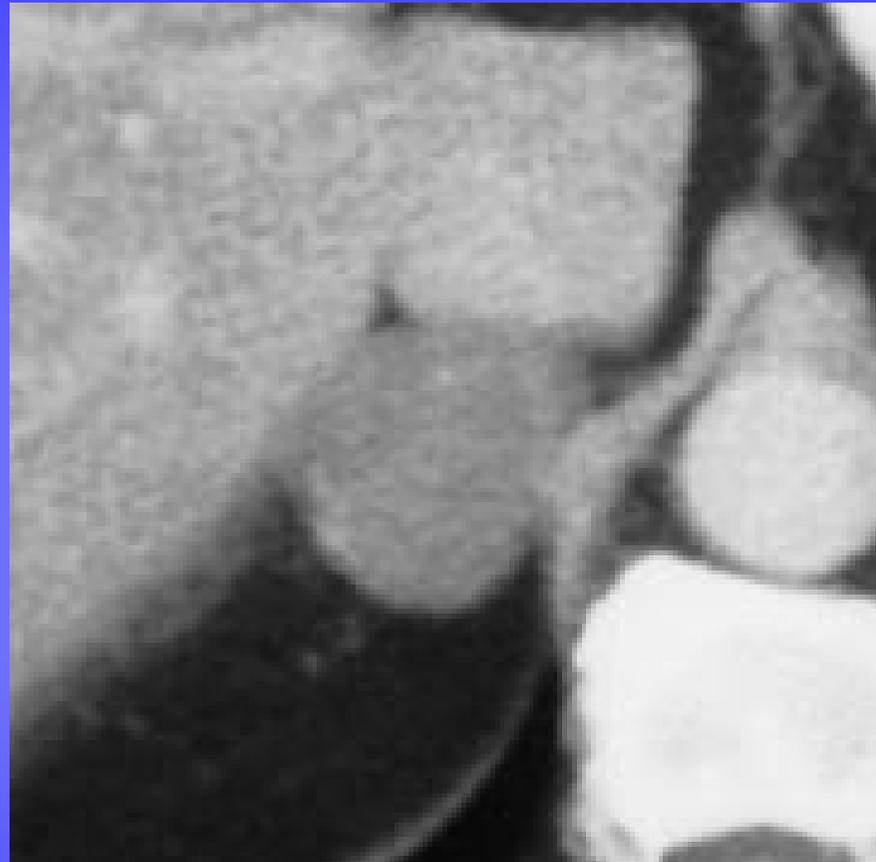
*Lesione benigna: cisti o
adenoma ricco di lipidi*



TC con m.d.c.

Paz. di 74 anni

Le caratteristiche di enhancement della massa surrenalica destra non consentono di distinguere fra lesione benigna o maligna



TC con m.d.c.

Paz. di 34 anni

*Metastasi surrenali bilaterali
con ampia zona centrale di
necrosi da adenocarcinoma
polmonare*



Paz. di 15 anni

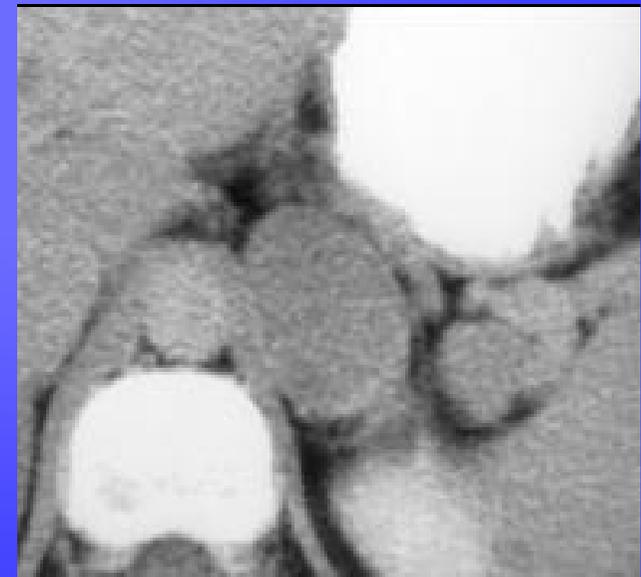
Adenoma surrenalico a sinistra

1. TC senza m.c.d.

2. TC con m.c.d. precoce

3. TC con m.d.c. tardiva

(dopo 15 minuti)



LE LESIONI ESPANSIVE DEL SURRENE

PREVALENZA DI PATOLOGIA

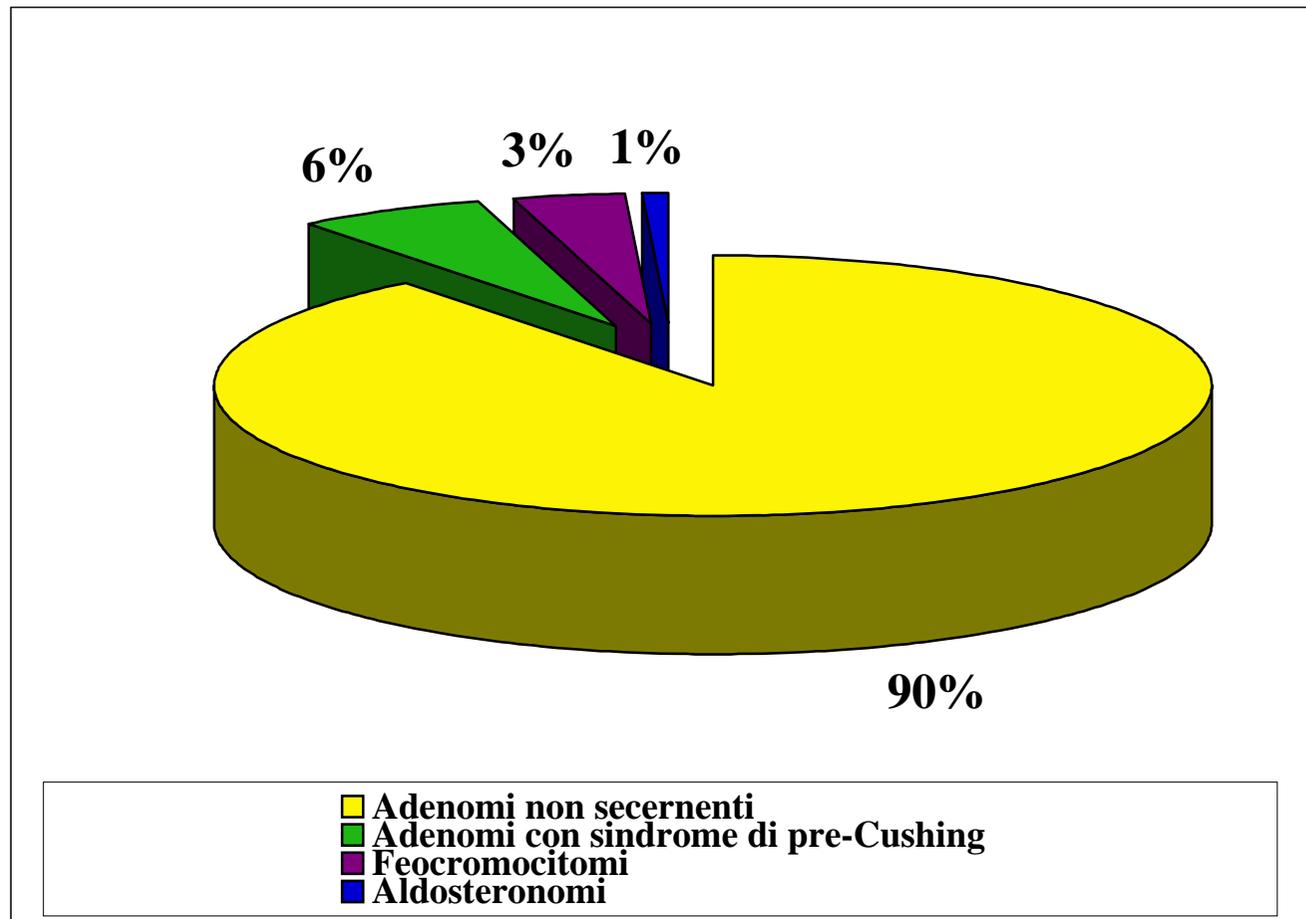
Distribuzione delle diagnosi in base alle dimensioni della massa neoplastica.

Distribuzione delle diagnosi in base alle caratteristiche istologiche della massa neoplastica.

QuickTime™ e un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

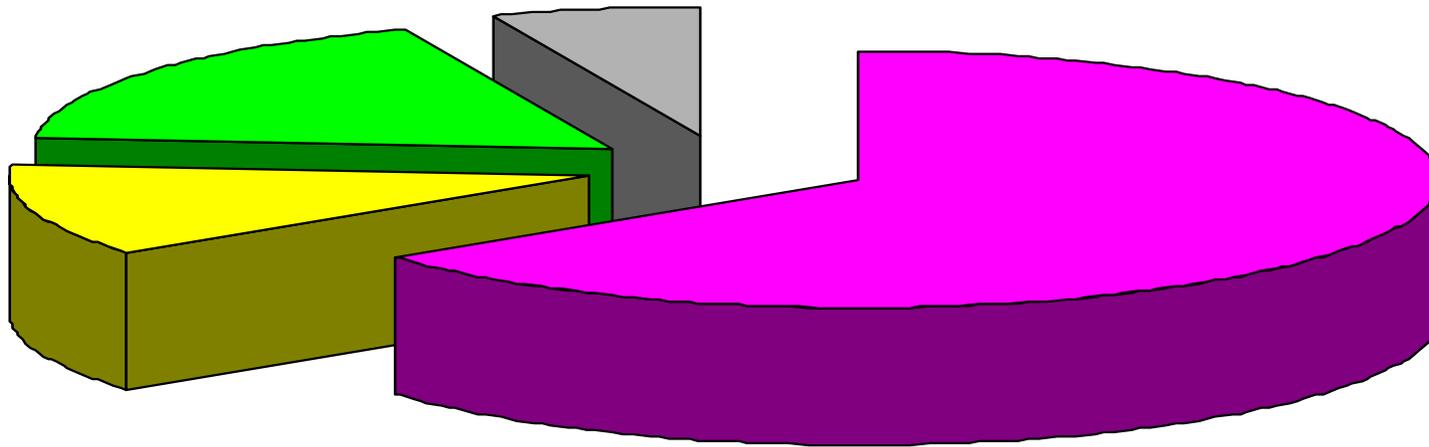
LE LESIONI ESPANSIVE DEL SURRENE

PREVALENZA DI PATOLOGIA:
analisi del Gruppo di Studio Italiano
sugli Incidentalomi Surrenalici (786 pazienti)



Casistica generale incidentalomi surrenalici
U.O. Endocrinologia anni 2000-2003 (130 pz)

**Diagnosi istologica dopo surrenectomia
monolaterale (17 pazienti)**



Prevalenza delle condizioni diagnostiche in pz con incidentaloma surrenalico (Mayo Clinic)

Condizione	Prevalenza/100000
Feocromocitoma	6500
S.Conn	7000 *
Adenoma (S.Cushing)	35
Carcinoma surrenalico	58

* Assumendo una prevalenza di ipertensione del 25% nella pop. generale

L'approccio clinico-diagnostico delle masse incidentali del surrene

Definizione

Benignità vs malignità

Funzione vs non funzione

Razionale della metodologia diagnostica

Terapia: intervento vs non intervento

Metodologia diagnostica delle patologie surrenali

I problemi clinico-diagnostici di I° livello nascono dalla necessità di:

- a) valutare l'ipotesi diagnostica di alterata funzione:
- b) - *ipercortisolismo (clinico e subclinico)*
- c) - *iperaldosteronismo*
- d) - *iperandrogenismo*
- e) - *insufficienza surrenalica*
- f) - *eccesso di catecolamine*
- g)b) definire la natura e la funzione di eventuali masse surrenaliche riscontrate incidentalmente

MIS: considerazioni generali

- Solo una parte delle MIS è una lesione iperfunzionante o autonoma
- Meno del 5 % è un carcinoma surrenalico
- Il 95% dei carcinomi surrenalici ha dimensioni > di 4cm
- Il 95% degli adenomi surrenalici ha dimensioni < di 5cm
- L'aspetto di imaging è molto utile nella diagnosi differenziale
- L'agoaspirato è raramente necessario

Scintigrafia surrenalica corticale

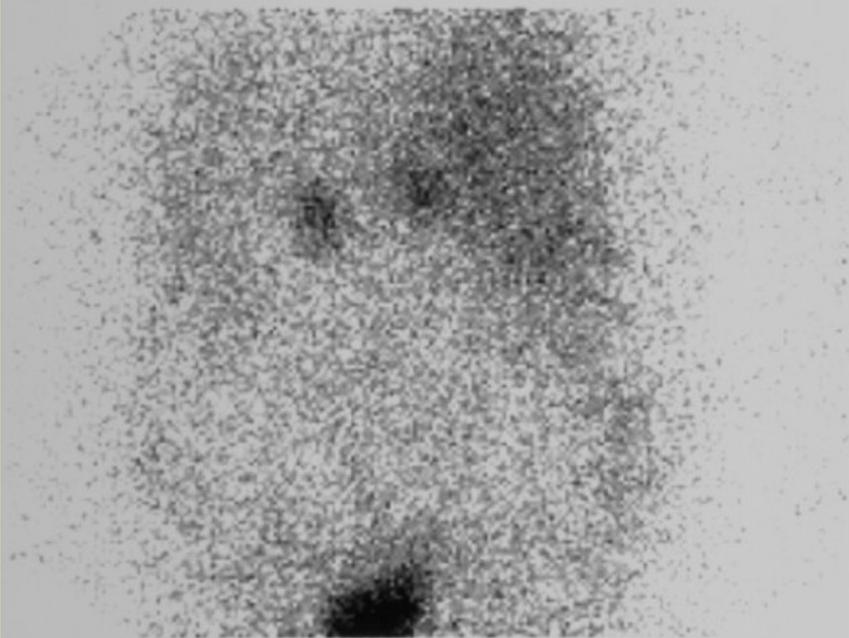
METODOLOGIA

1. Somministrazione di 37 MBq (1 mCi) di ^{131}I -norcolesterolo per via e.v.
2. 4° e 7° giorno:
Acquisizione di un'immagine planare statica a tempo (20 min.) utilizzando una gamma camera a grande campo a due teste (proiezione anteriore e posteriore) con collimatore per medie energie

Scintigrafia surrenalica con
 ^{131}I -norcoleserolo

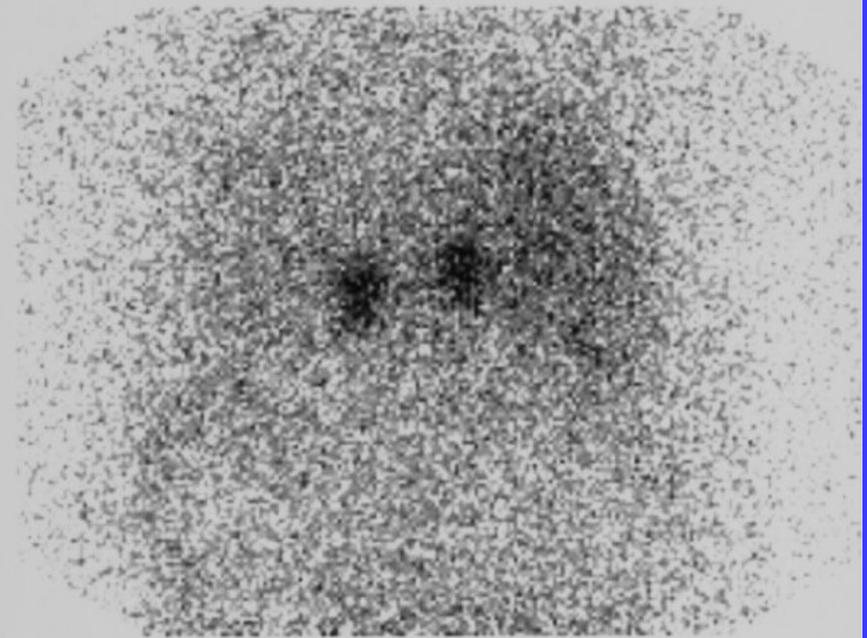
Iperplasia bilaterale

4 GIORNI



POSTERIORE

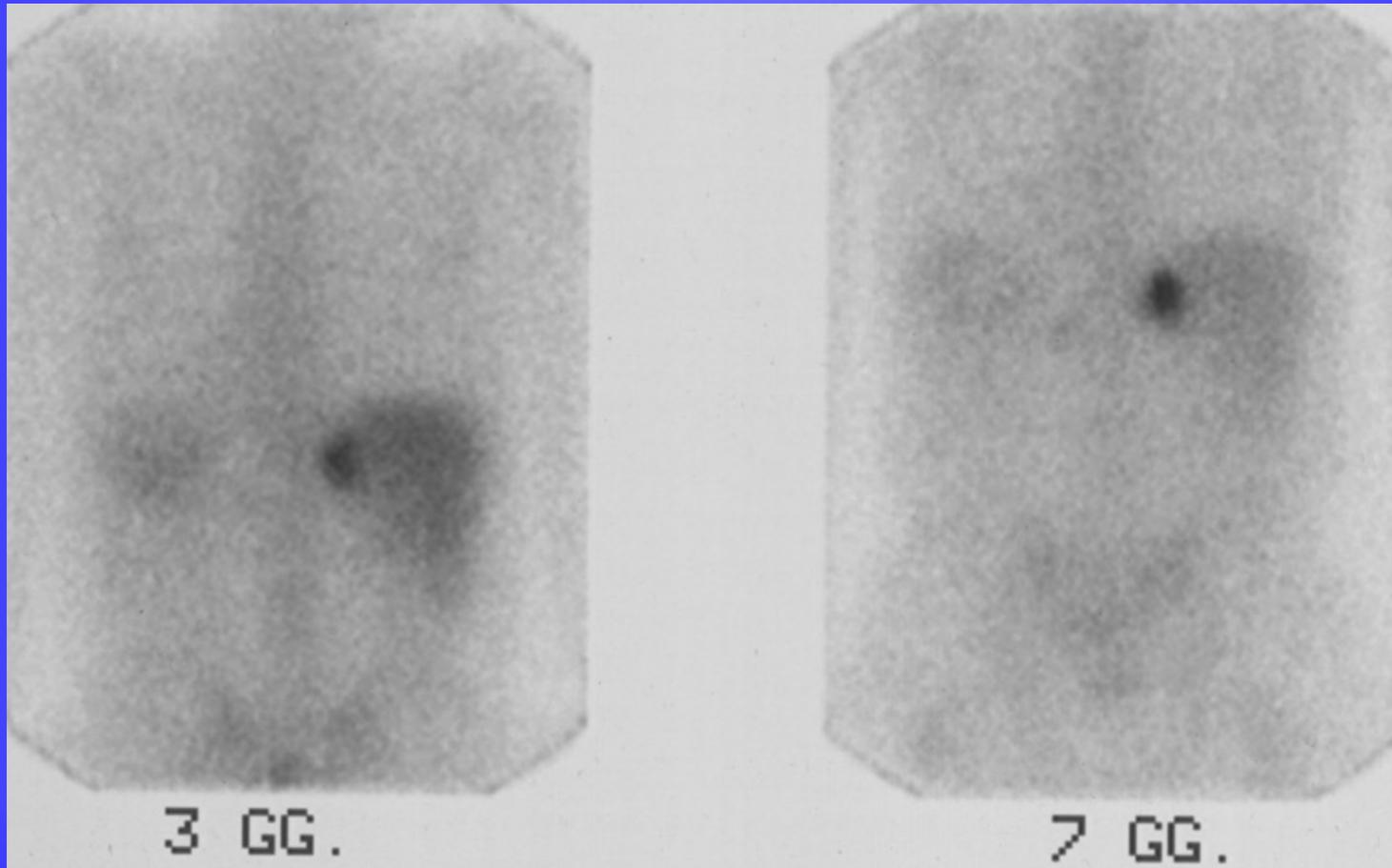
7 GIORNI



POSTERIORE

Scintigrafia surrenalica con
 ^{131}I -norcolesterolo

Adenoma surrenalico destro



Scintigrafia surrenalica midollare

INDICAZIONI

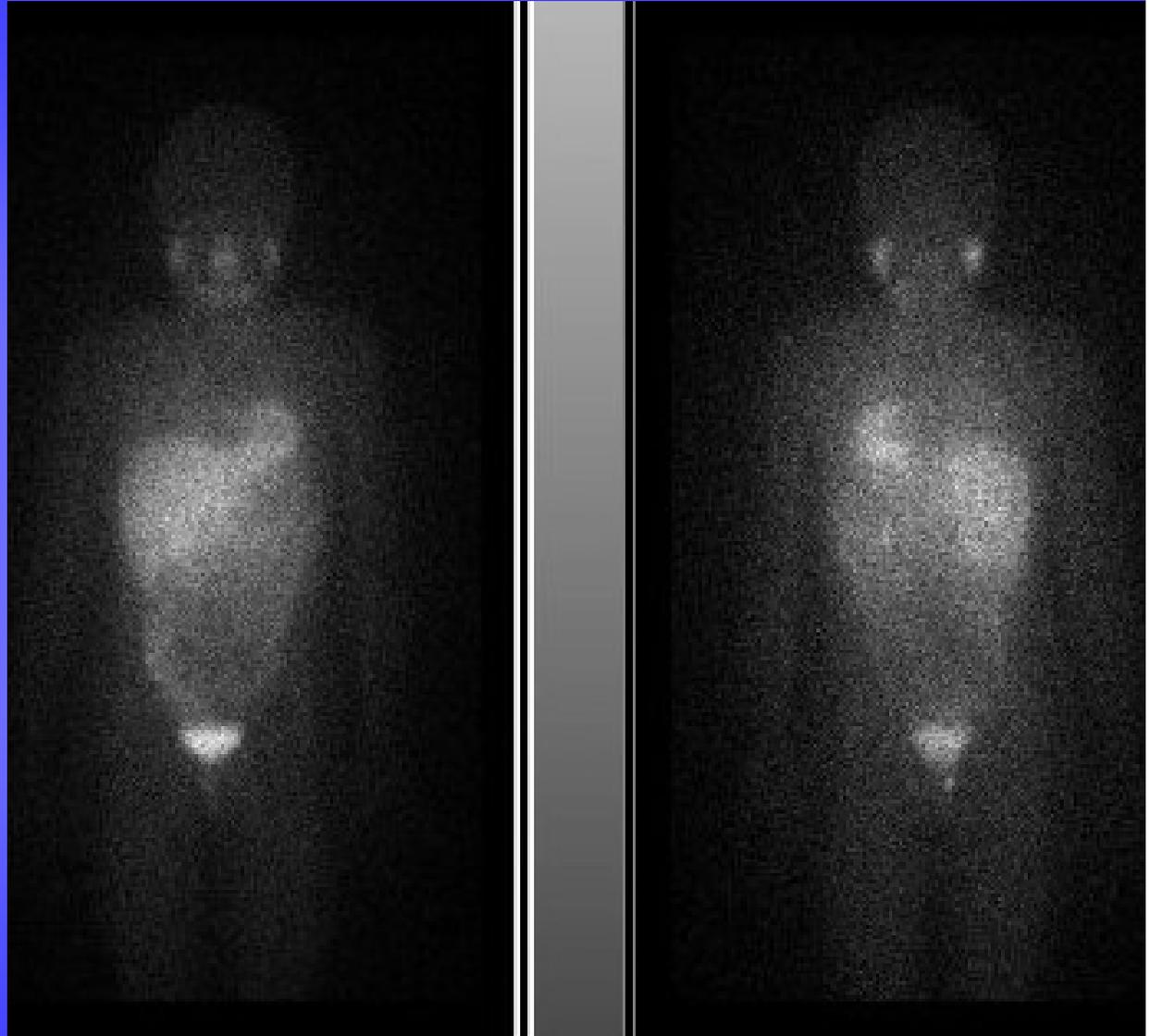
In caso di sospetto (clinico e/o bioumorale) la scintigrafia con ^{123}I -MIBG (surrenalica – T.B. – SPET) permette di definire da un punto di vista funzionale eventuali masse già evidenziate ma non caratterizzate con altre metodiche.

La scintigrafia può essere utilizzata in fase post terapeutica (chirurgia e/o chemio-radioterapia) per localizzare sedi di eventuali recidive o ripresa di malattia.

La scintigrafia può essere utilizzata anche per valutare la capacità di fissazione di lesioni neoplastiche metastatiche nella prospettiva di un'eventuale terapia con ^{131}I -MIBG ad alte dosi.

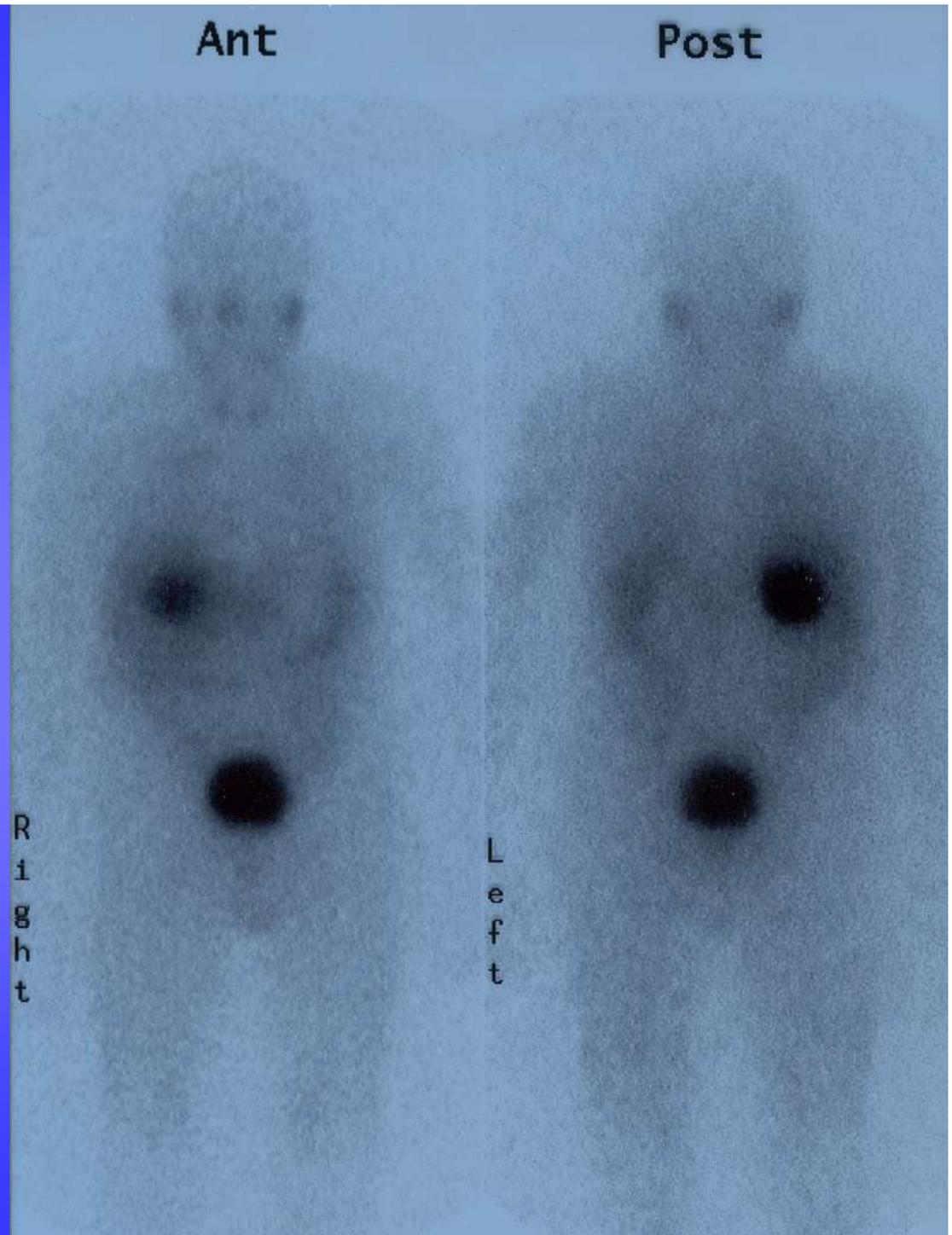
Scintigrafia T.B
con ^{123}I -MIBG

Quadro normale



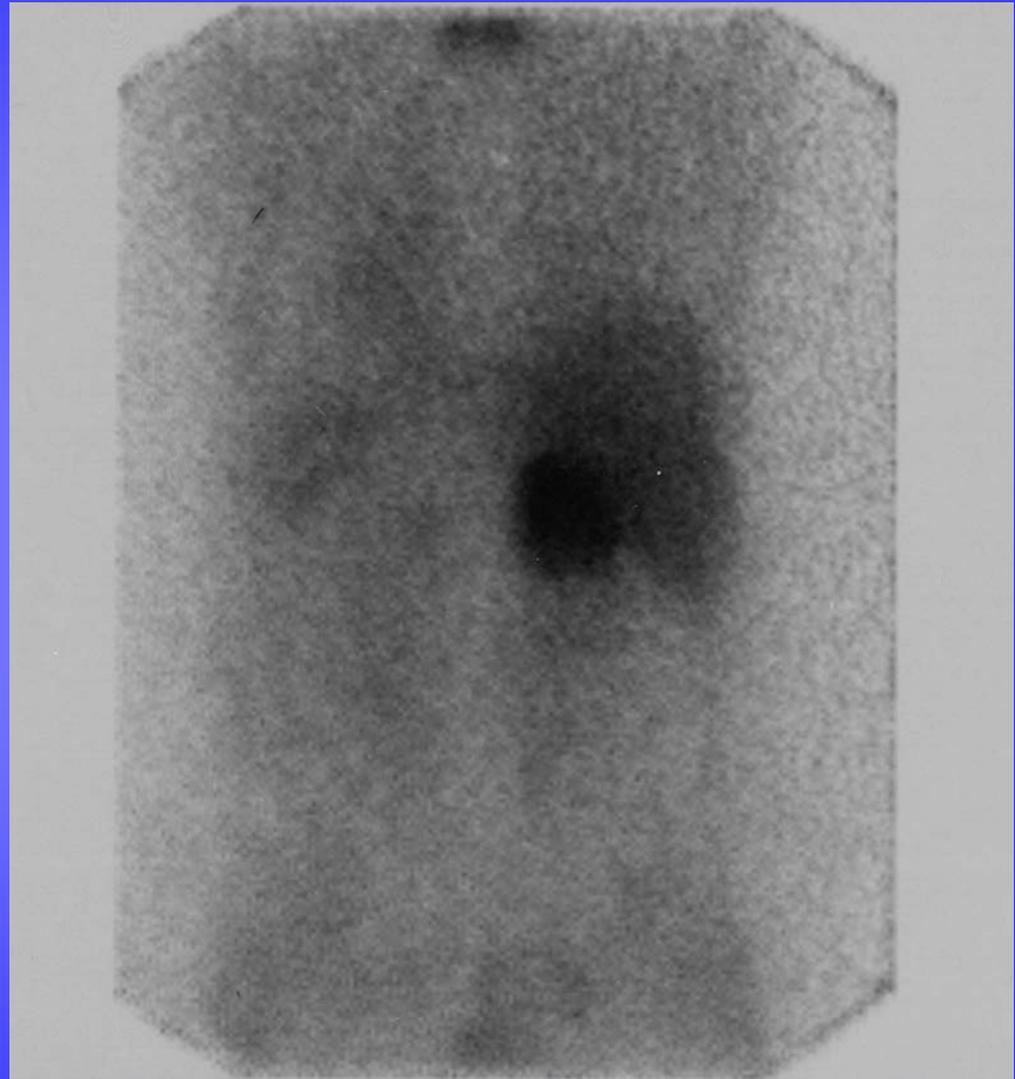
Scintigrafia T.B
con ^{123}I -MIBG

Voluminoso
feocromocitoma del
surrene destro



Scintigrafia T.B
con ^{123}I -MIBG

Voluminoso
feocromocitoma del
surrene destro

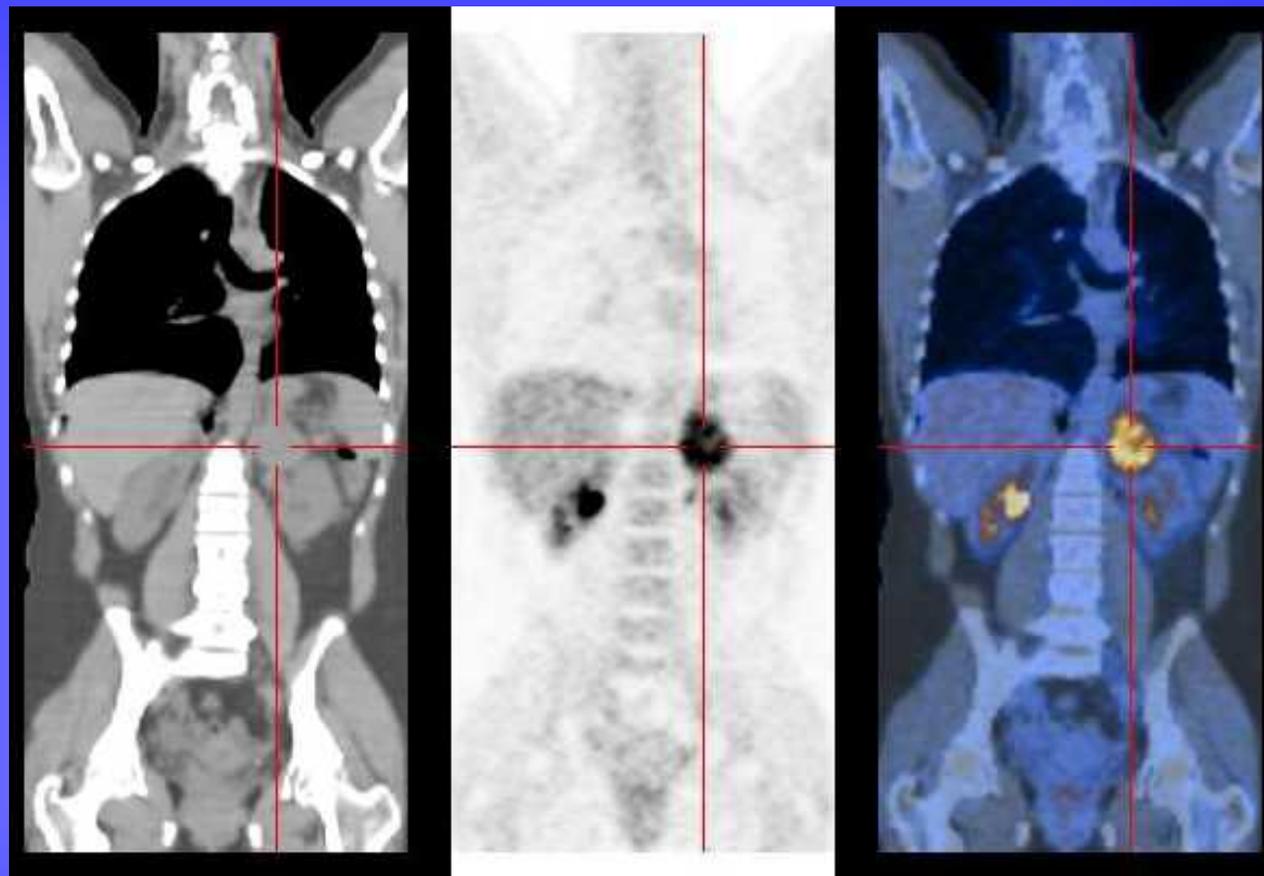


PET FDG

- La PET FDG dimostra una fissazione elevata, superiore a quella del fegato nelle lesioni neoplastiche
- Nella maggior parte degli adenomi presenta una concentrazione radioattiva analoga all'attività di fondo
- Per la caratterizzazione delle lesioni surrenaliche la PET FDG presenta un'elevata accuratezza diagnostica (96%)
- Il suo impiego è particolarmente indicato nei pazienti con recenti precedenti neoplastici

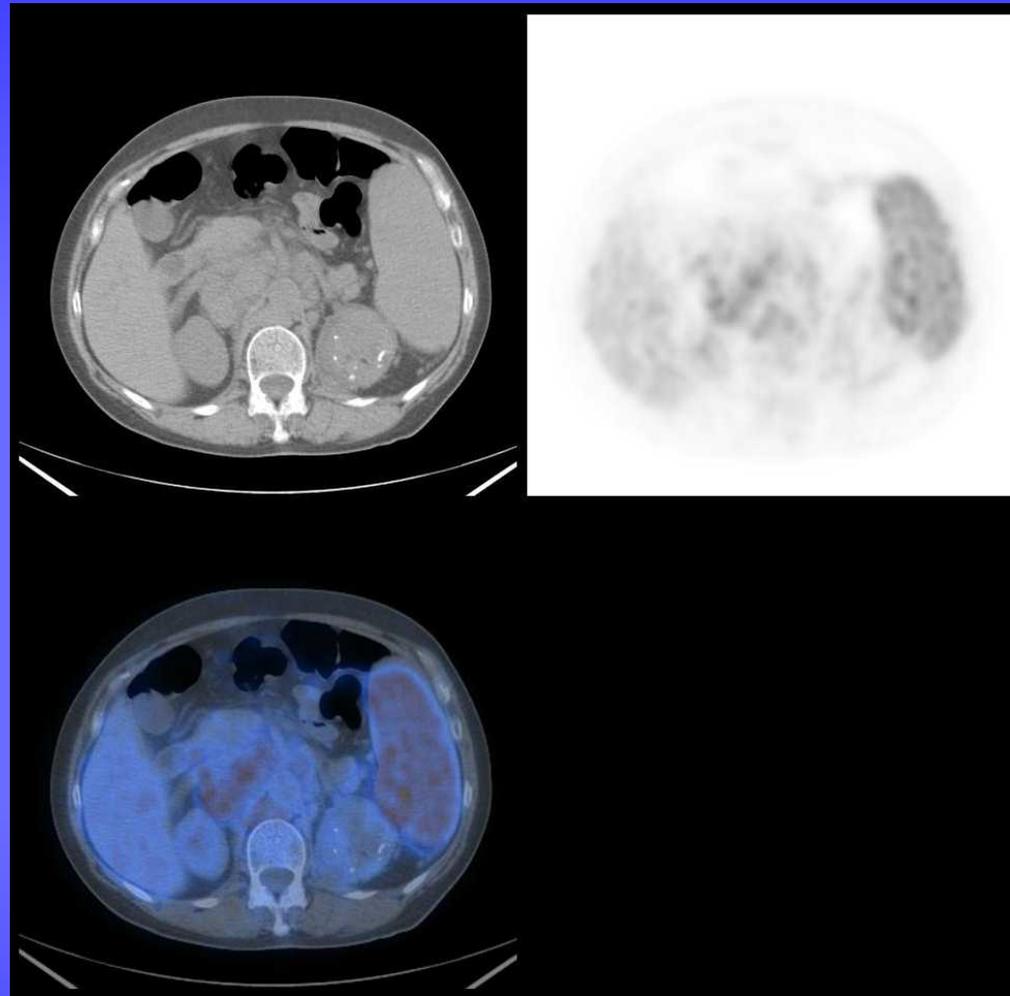
PET-TC con FDG F-18

*Voluminosa metastasi al
surrene di sinistra da
melanoma*



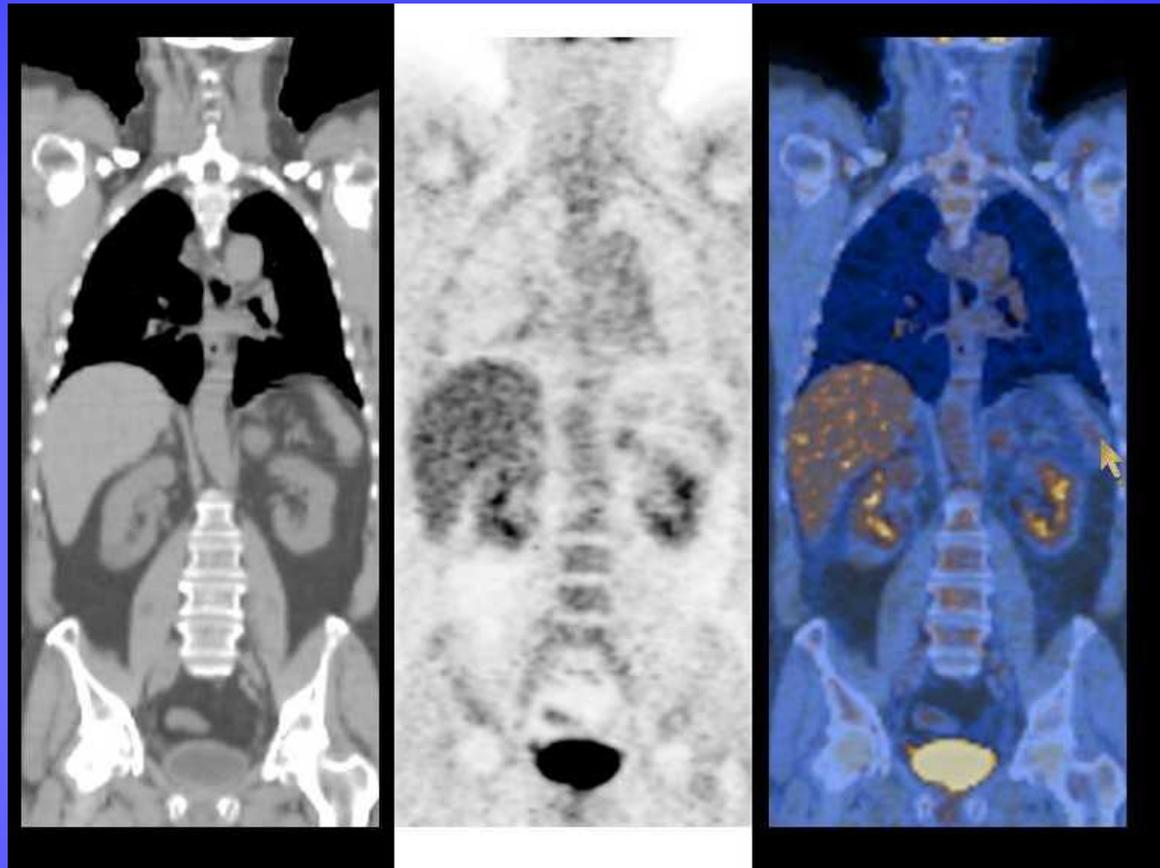
PET-TC con FDG F-18

*Voluminoso incidentaloma surrenalico a sinistra, che non capta il radiofarmaco
La PET FDG esclude che si tratti di una lesione neoplastica maligna*



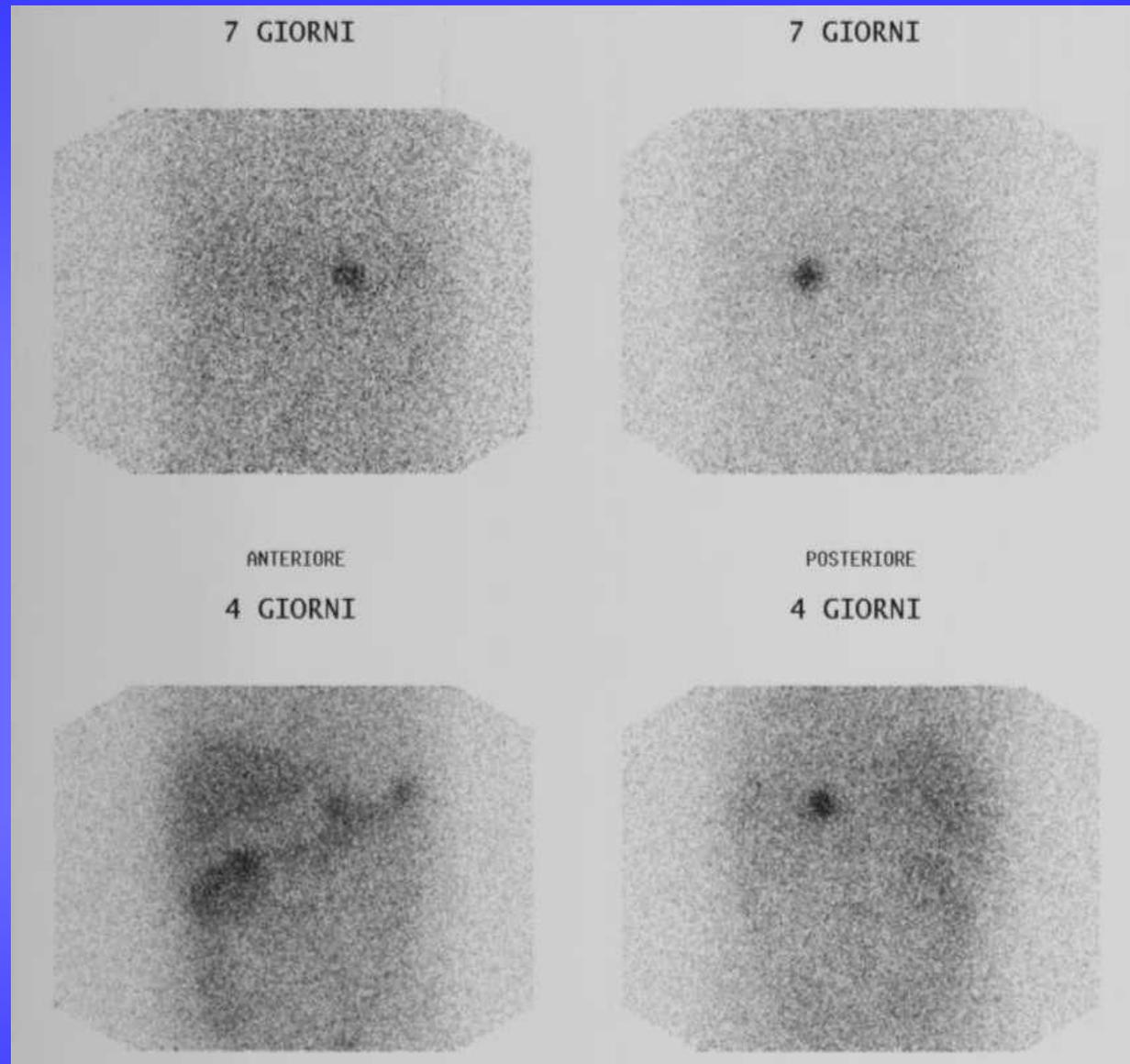
PET-TC con FDG F-18

Tenue iperattività nella parte superiore dell'incidentaloma surrenalico a sinistra.



**Scintigrafia surrenalica
con
¹³¹I-norcolesterolo**

*Stesso caso:
intensa captazione del
radioclesterolo.
Il quadro scintigrafico
depone per una lesione
benigna adenomatosa*



ASPETTI CITOGENETICI DELLA TUMORIGENESI

**-Nei carcinomi è stata osservata LOH a carico di
-17p, 11p, 13q**

**- Negli aldosteronomi sono state riscontrate perdite di
informazione genetica a carico
del cromosoma Y e 19; è stata inoltre descritta una parziale
trisomia del cromosoma 7.**

**In effetti studi di ibridizzazione in situ hanno riscontrato che
l'aumento dell'informazione genica è un evento più frequente,
soprattutto a carico dei cromosomi
5, 7, 9q, 12q, 14q, 16p, 20q.**

ONCOGENI E ONCOSOPPRESSORI

- attivazione costitutiva del **recettore dell'ACTH**: 0/41 tumori
 - **delezioni del recettore dell'ACTH**: 1/16 adenomi, 2/4 carcinomi
 - mutazioni della **Gs- α** : 0/29 tumori
 - mutazioni della **Gi2- α** : 3/47 tumori
- attività della **protein kinasi C calcio-dipendente**: normale in 17/17 tumori
- mutazioni di **Ras**: 0/50 tumori, 3/24 carcinomi (*N-ras*), 4/32 adenomi (*N-ras*)
 - iperespressione **IGF II**: 10/22 carcinomi, 0/32 adenomi
 - mutazioni di **p53**, esone 4: 3/34 adenomi
 - mutazioni **p53**, esoni 5-8: 8/28 carcinomi, 0/23 adenomi

Oncogeni e oncosoppressori

⇒ IGF II

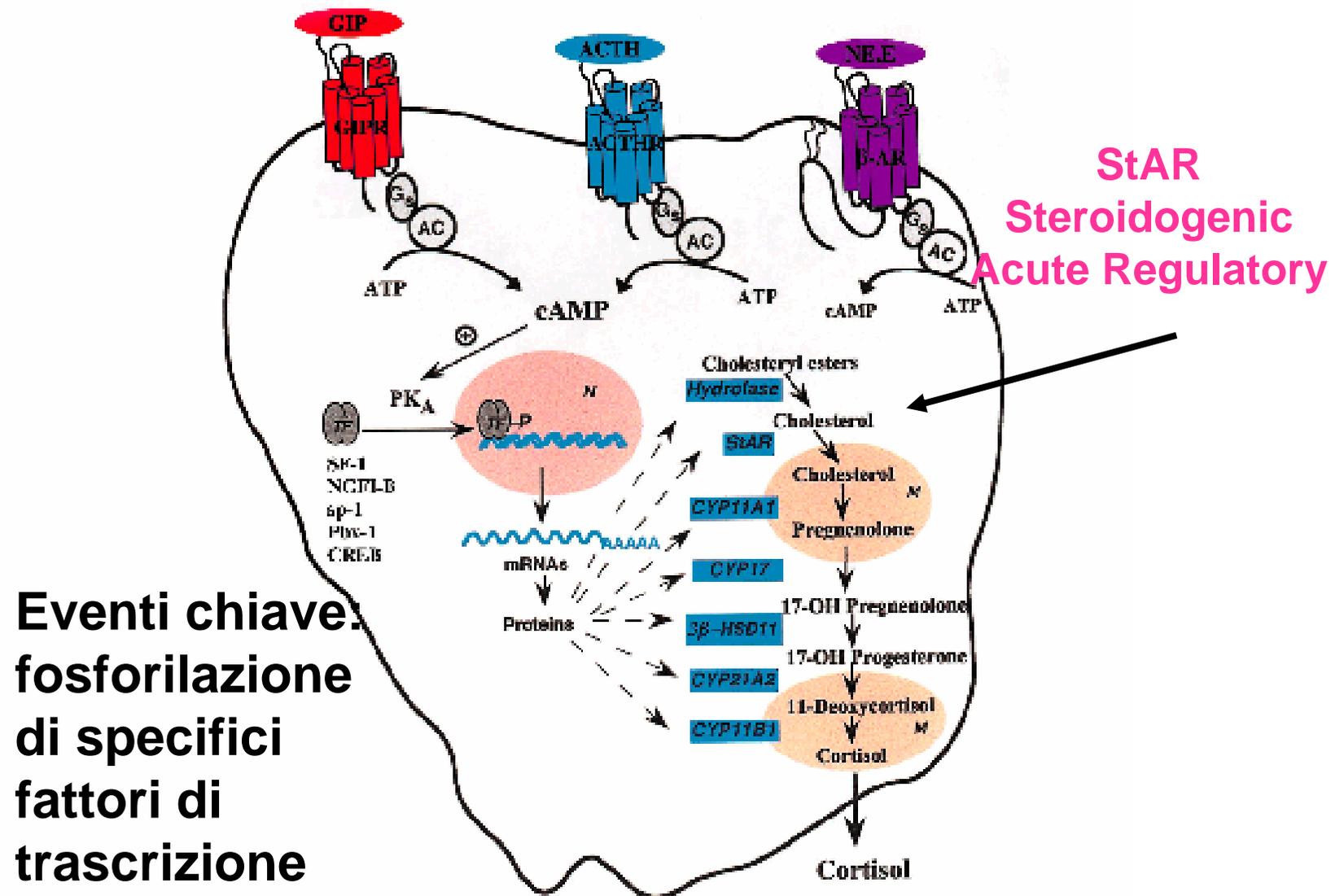
La frequente iperespressione di IGF II (dimostrata sia come mRNA sia come proteina) nei tumori surrenalici, soprattutto nei carcinomi (84%) più che negli adenomi (6%), suggerisce un suo ruolo determinante nella tumorigenesi.

Inoltre, a livello surrenalico sono presenti i recettori sia per IGF I sia per IGF II.

MASSE INCIDENTALI DEL SURRENE E DEFICIT ENZIMATICI ASSOCIATI

- **Frequente associazione con:
deficit di 21-idrossilasi e 11beta-idrossilasi**
- **Sospetto diagnostico:
aumentata risposta del 17OHP allo stimolo
con ACTH**
- **Conferma diagnostica:
test genetico**

REGOLAZIONE DELLA STEROIDOGENESI



Lacroix A et al Endo Rev 22:75, 2001

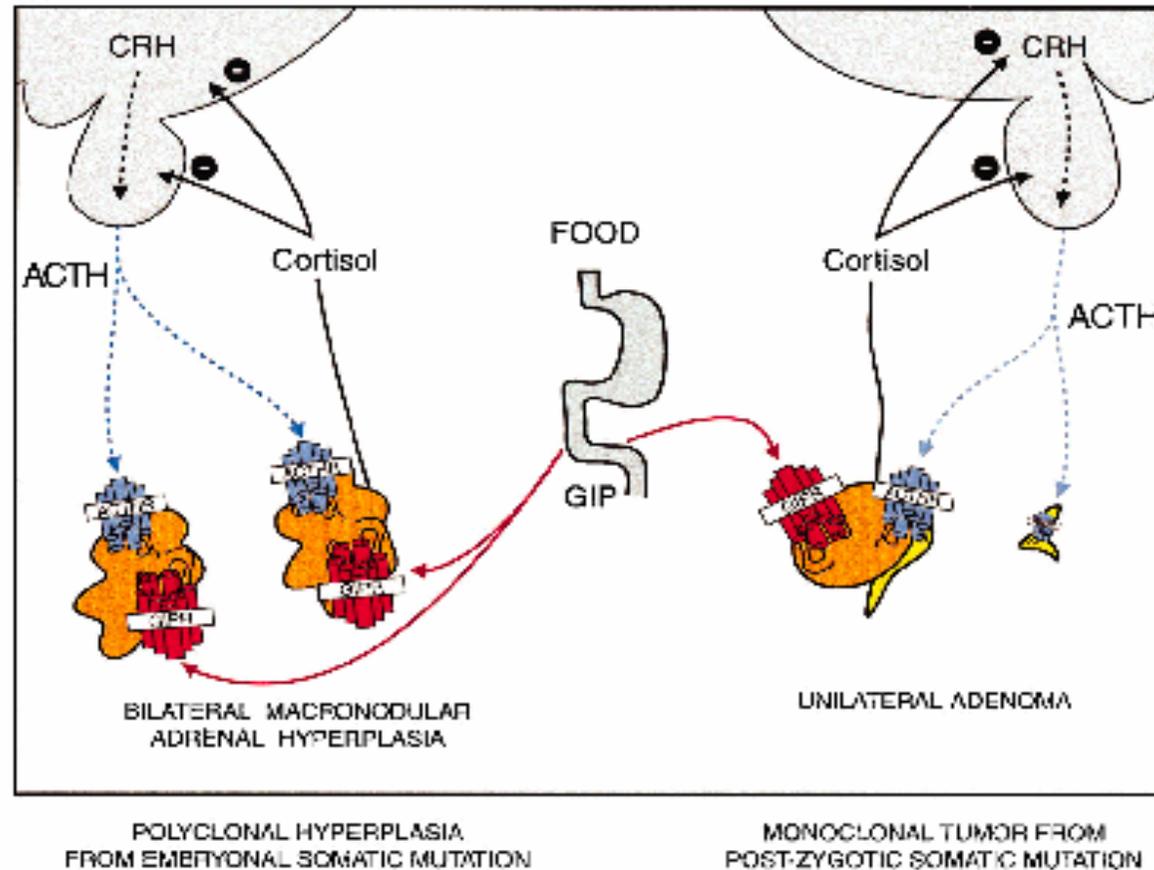
ABNORMALITY IN HORMONE RECEPTOR EXPRESSION IN ADRENOCORTICAL TUMORS WAS FIRST SUSPECTED IN *IN VITRO* STUDIES

TABLE 1. Initial *in vitro* studies of abnormal hormone receptors in adrenocortical tumors

Tissues	Abnormal receptors	References
Rat adrenal carcinoma 494	AC stimulation by epinephrine (E), norepinephrine (NE), TSH, LH, FSH, PGE ₁	(8,184)
	β -AR binding	(185)
	cGMP stimulation by α -adrenergic agonists	(188,189)
Y1 mouse tumor cell line	AC stimulated only by ACTH	(187)
Human cortisol-secreting adrenal adenomas and carcinomas	AC stimulated by TSH	(9)
Human steroid-secreting adrenal carcinoma	AC and steroid stimulation by FSH, LH, GH, human placental lactogen, and PRL; inhibition by insulin	(190)
Human cortisol-producing adenomas	AC stimulation by NE, E, TSH, LH, and Ang-II	(191)
Human primary nodular hyperplasia	AC stimulation by glucagon	(191)
Human adrenal carcinoma	AC not stimulated by any hormone	(191)
Human cortisol-producing adenomas	β -AR binding and stimulation of cortisol secretion	(192)
Human cortisol-producing carcinomas	β -AR binding and AC stimulation; AC stimulation by TSH in one tumor	(193)
Human adenomas and carcinomas	AC not stimulated by any hormone	(194)
Human androgen-secreting adenomas	LH/hCGR binding and stimulation of androgen secretion	(195,198)
Human cortisol-producing adenoma	Type I, II-IR expression and stimulation of cortisol secretion by II-1	(198)
Human cortisol-secreting adrenal carcinoma	LH/hCGR by immunohistochemistry and <i>in situ</i> hybridization	(197)

from Lacroix A et al Endo Rev 22:75, 2001

from
Lacroix A
et al
Endo Rev
22:75, 2001



After food ingestion, GIP increases from duodenum and small intestine, it binds to the ectopic adrenal GIPr, this results in postprandial supraphysiological increases of cortisol, which exerts its negative feedback on CRH and ACTH. In the absence of food (low GIP), the suppressed low ACTH leads to low fasting cortisol plasma levels. A somatic postzygotic mutation occurring in a single cell occurring in a single cell leading to GIPr expression would eventually result in the growth of a GIP-dependent monoclonal unilateral cortisol-secreting adenoma and the atrophy of the contralateral gland. A somatic mutation occurring during embryonic life is responsible for ectopic GIPr expression in the progenitor cells of the adrenal cortex developing AIMAH

Forme genetiche di feocromocitoma: Malattia di Von Hippel-Lindau

**Trasmissione autosomica dominante con incidenza
di 1/36000 nati vivi**

**Caratterizzata dall'inattivazione del gene
oncosoppressore VHL con conseguente up
regulation di fattori di crescita (ad es. VEGF)**

**Associazione di emangioblastosi-carcinoma renale a
cellule chiare (tipo 1) e feocromocitoma (tipo 2)**

Forme genetiche di feocromocitoma: MEN 2

**Trasmissione autosomica dominante
con incidenza di 1/35000 nati vivi**

**Caratterizzata da mutazioni germinali del proto-
oncogene RET che codifica per un recettore tirosin-
kinasico il cui ligando è il**

“glial derived neurotrophic factor”

**Mutazioni puntiformi esone 10 e 11 (codone 634)
nella 2A ed esone 16 (codone 918)**

**Associazione di carcinoma midollare,
feocromocitoma ed iperparatiroidismo (2A) e
feocromocitoma e carcinoma midollare**

Algoritmo per la valutazione di MSI-I

1. Anamnesi ed EO: ricerca di segni/sintomi indicativi di iperfunzione surrenalica o malignità
2. Catecolamine urinarie nelle 24 ore
3. Test di soppressione con desametazone 1 mg overnight
4. Se iperteso, K^+ sierico e rapporto aldosterone/PRA
5. Test postura per escludere/confermare iperaldoosteronismo

Non funzionante o <3-4 cm

Massa funzionante o > 4 cm

Ripetere imaging a 3 e 12 mesi

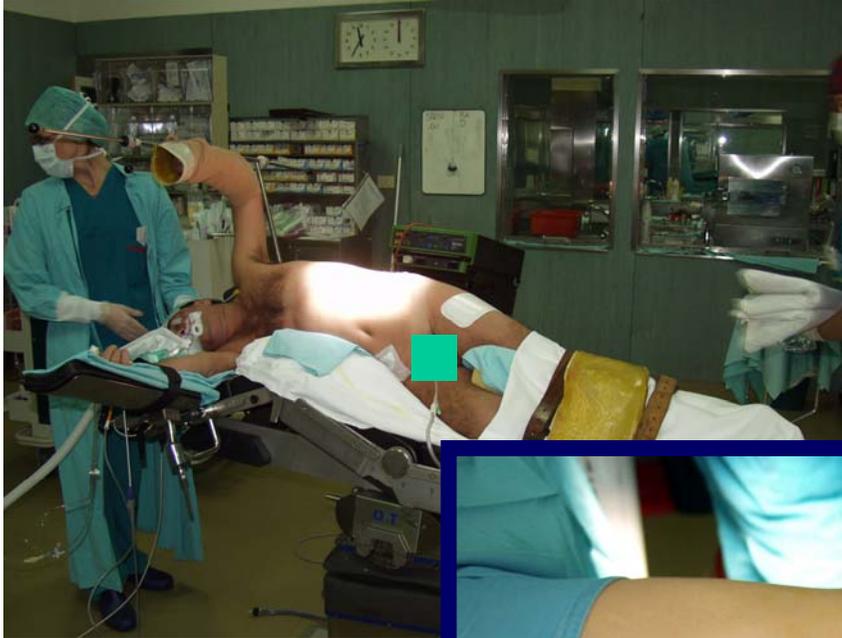
Follow-up se dopo
12 mesi diametro
stabile e test negativi

↑ diametro > 1 cm

Rimozione chirurgica

CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

SURRENALECTOMIA TRANSPERITONEALE CON PAZIENTE IN DECUBITO LATERALE



L'approccio clinico-diagnostico delle MIS: aspetti generali

L'approccio clinico attuale delle MIS deve tenere conto dei costi diagnostici, dei disagi del Paziente, dei rischi e delle conseguenze dei falsi-positivi.

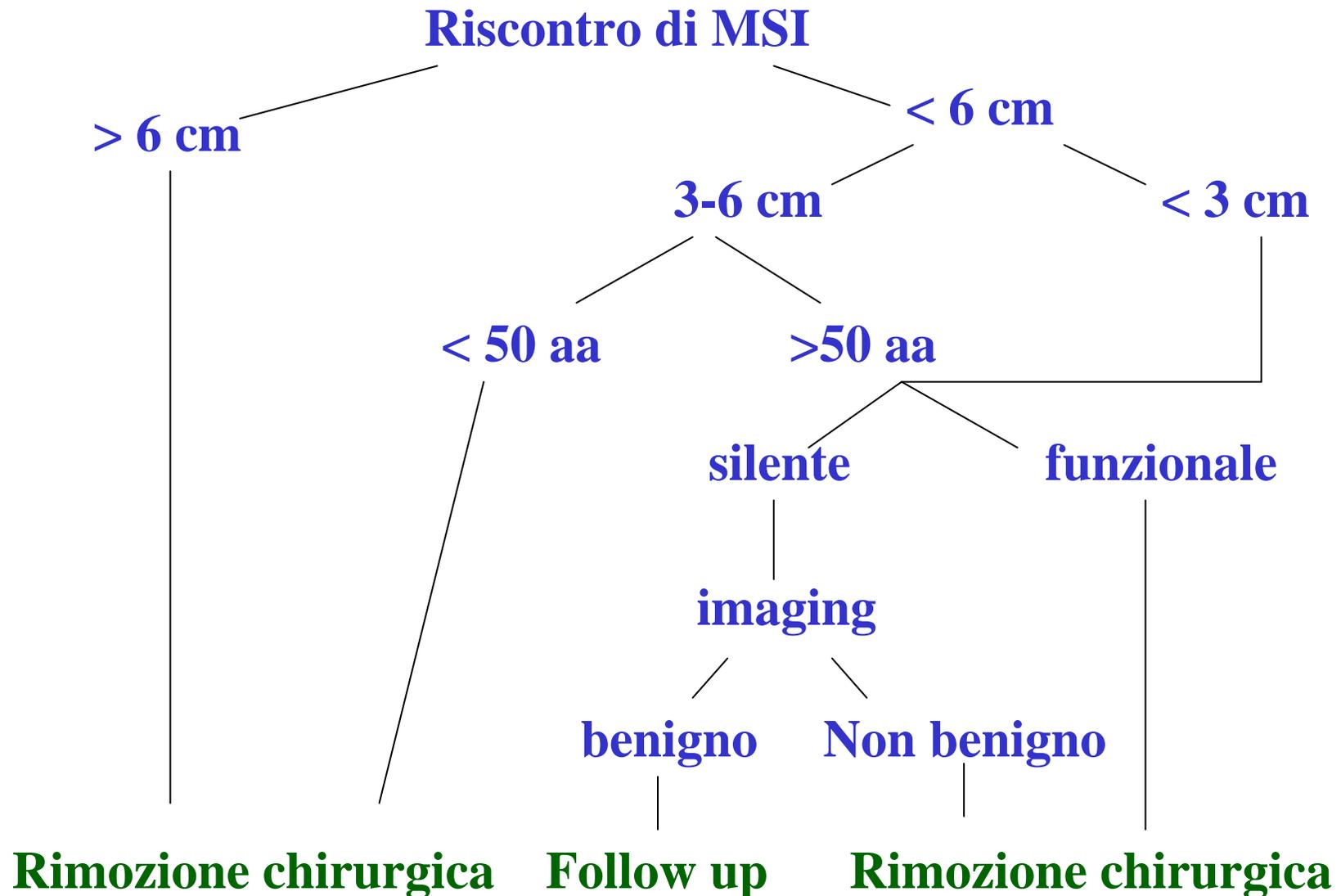
La bassa morbilità di buona parte di tali lesioni deve essere tenuta in considerazione prima di prendere decisioni terapeutiche inopportune.

Le caratteristiche anatomiche e dimensionali fornite dalla diagnostica per immagini sono spesso insufficienti a definire l'eziologia e, di conseguenza, l'approccio terapeutico più appropriato.

La valutazione endocrinologica è fondamentale per distinguere le patologie funzionali da quelle non funzionali.

Il problema delle MIS rappresenta un tipico esempio per l'applicazione di protocolli diagnostici e linee guida.

Algoritmo di gestione clinica delle MIS



Valutazione endocrina delle masse incidentali del surrene

Possibili anomalie dei test di funzione endocrina surrenalica

- **Riduzione delle concentrazioni del DHEA-S**
- **Parziale soppressione del cortisolo dopo desametazone**
- **Alterazioni della secrezione pulsatile del cortisolo**
- **Ridotta risposta dell'ACTH al CRF**
- **Aumentata risposta del 17OHP dopo stimolazione con ACTH**
- **Aumentata escrezione dei metaboliti delle catecolamine (VMA)**

Algoritmo per la valutazione di MSI-II

- 1. Nessuna valutazione sé è noto un processo metastatico in atto**
- 2. Agoaspirato TC-guidato nel sospetto di metastasi o infezione**
- 3. Modificare l'algoritmo in base all'aspetto di imaging, all'età, alla situazione clinica**

