

*Marta Juszczyzyn¹, Dorota Leszczyńska¹, Anna Bielec-Leśkiewicz¹, Lucyna Papierska²

Pułapki diagnostyczne w incydentaloma – opis przypadku współistnienia hipersekrekcji katecholamin i kortyzolu

Diagnostic traps in incidentaloma – case report of coincidence of cortisol and catecholamine hypersecretion

¹Pododdział Diagnostyki Endokrynologicznej, Szpital Bielański, Warszawa
Ordynator Poddziału: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

hiperplazja rdzenia nadnerczy, guz chromochłonny, przełom katecholaminowy, incydentaloma nadnerczy, hiperkortyzolemia

Keywords

adrenal medullar hyperplasia, pheochromocytoma, catecholamine crisis, adrenal incidentaloma, hypercortisolemia

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Marta Juszczyzyn
Pododdział Diagnostyki Endokrynologicznej
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 569-05-29
klinendo@cmkp.edu.pl

Streszczenie

W diagnostyce incydentaloma nadnerczy niezwykle ważne jest określenie, czy guz nie zawiera tkanek rdzenia nadnerczy. Rozpoznanie *pheochromocytoma* jest wskazaniem do leczenia operacyjnego, które musi być poprzedzone przez przygotowanie lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne. Powszechnie uważa się, że guzy chromochłonne nie zawierają lipidów, więc stwierdzenie lipidów w zmianie pozwala na rozpoznanie nowotworu wywodzącego się z kory nadnercza. W artykule przedstawiamy przypadek guza nadnercza, który mimo znacznej zawartości lipidów zawierał również utkanie chromochłonne. Guz przebiegał z podkliniczną hiperkortyzolemią, a objawy hipersekrekcji katecholamin ujawniły się podczas testu z małą dawką deksametazonu.

Summary

In diagnostics of adrenal incidentaloma it is very important to determine if tumor contains medullar texture. Diagnosis of pheochromocytoma is indication for surgical treatment, which should be preceded by alpha-receptors blockade. It is widely believed that chromaffin-cell tumors do not contain intracellular lipids, so finding of lipids in lesion allows to recognize neoplasm of cortical origin. In this paper, we describe the case of adrenal tumor which, despite of high lipid amount, contained also chromaffin texture. The subclinical hypercortisolemia was stated and symptoms of catecholamine overproduction occurred during the dexametasone suppression test.

WSTĘP

Guz chromochłonny (łac. *pheochromocytoma*) to rzadko występujący guz, wywodzący się z rdzenia nadnerczy. Jedynie co drugi daje objawy kliniczne w postaci nadciśnienia tętniczego – nie zawsze napadowego. Inne, mniej typowe i rzadziej kojarzone z *pheochromocytoma* objawy to: napadowe poty, bóle brzucha, bóle okolicy łędźwiowej, drżenie rąk, napady lęku, hipotonia ortostatyczna, a w podstawowych badaniach biochemicznych – hiperglikemia. 10-30% guzów jest całkowicie bezobjawowa (1, 2). W związku z powyższym guz chromochłonny często rozpoznawany jest podczas diagnostyki przypadkowo wykrytych zmian w nadnerczach – incydentaloma. Ponieważ ma bardzo zmienny fenotyp obrazowy (określany jest jako „radiologiczny

kameleon”) bywa mylony zarówno ze zmianami łagodnymi, jak i złośliwymi (3). Szczególnie ważne jest zidentyfikowanie *pheochromocytoma* u chorego kierowanego na zabieg chirurgiczny: wprowadzenie w znieczulenie, a następnie operowanie w bezpośrednim sąsiedztwie lub samym guzie mogą spowodować nagły wyrzut katecholamin i przełom nadciśnieniowy (4).

Według aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, każda zmiana ogniskowa nadnercza, wykryta w badaniu ultrasonograficznym wymaga weryfikacji badaniem jednofazowej tomografii komputerowej z oceną gęstości. Badanie to pozwala na wstępne odróżnienie bogatolipidowych gruczolaków (< 10 jednostek Hounsfielda, H.U.) od innych zmian – w tym *pheochromocytoma*. Uzupeł-

nieniem badania jednofazowego CT jest badanie z podaniem kontrastu, które na podstawie wyliczenia współczynnika wypłukiwania kontrastu pozwala na zidentyfikowanie gruczolaków ubogolipidowych. Powyższe zalecenia uwzględniają jednak fakt, że charakter wypłukiwania kontrastu w guzach chromochłonnych jest bardzo zmienny i proponują badanie MRI metodą przesunięcia chemicznego jako różnicujące między guzami zawierającymi lipidy (ubogotłuszczowe gruczolaki charakteryzują wytlumienie sygnału w przeciwfazie), a niezawierającymi lipidów (*pheochromocytoma* i zmiany przerzutowe nie zmieniają sygnału w przeciwfazie) (5).

Zalecanymi badaniami przesiewowymi u chorego z podejrzeniem guza chromochłonnego są oznaczenia dobowego wydalania frakcjonowanych metoksykatecholamin z moczem oraz stężeń wolnych metoksykatecholamin w osoczu (5, 6). Nie są to jednak badania powszechnie dostępne w Polsce – nawet dla niektórych ośrodków referencyjnych. Stąd też, szczególnie we wstępnej diagnostyce guzów nadnerczy, posługujemy się najczęściej oznaczeniem dobowego wydalania niefrakcjonowanych metoksykatecholamin.

Przedstawiony poniżej opis przypadku uzmysławia ograniczenia, jakie niosą poszczególne metody diagnostyczne, szczególnie w przypadkach „chimerycznych” zmian wywodzących się z rdzenia nadnerczy.

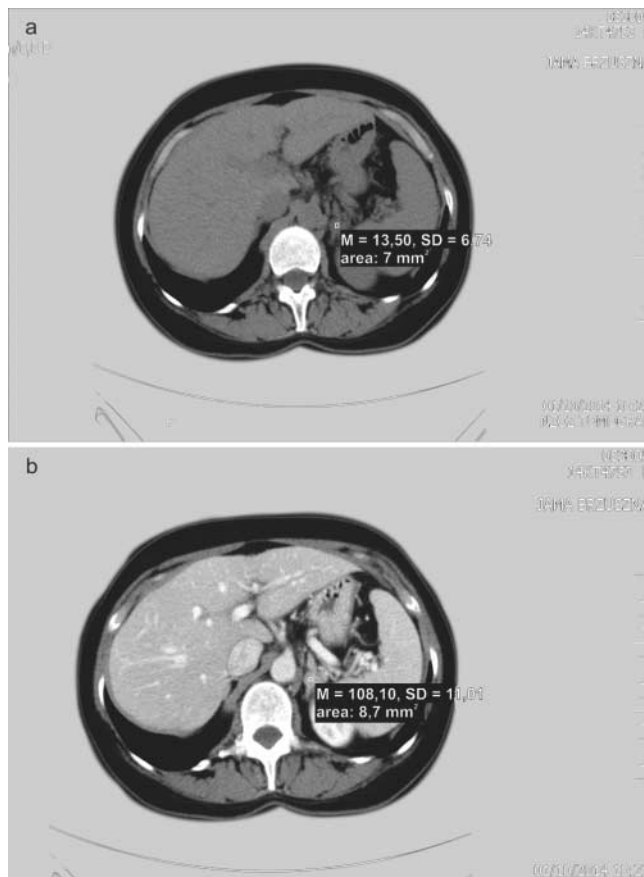
OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletnia kobieta z czerwienicą prawdziwą, pozostająca pod opieką endokrynologa z powodu guzowatego obojętnego została skierowana do Kliniki Endokrynologii CMKP w związku z przypadkowo wykrytą w CT jamy brzusznej zmianą ogniskową nadnercza lewego. Badanie wykonano w ramach kwalifikacji do leczenia interferonem czerwienicy prawdziwej, a opisano w nim „guzek nadnercza lewego o wymiarach 14 x 12 mm i densyjności wyjściowej 12-15 H.U., z silnym wzmocnieniem (> 100 j. H.U.) w 1. minucie po kontraście” (nie wykonano zdjęć w fazie opóźnionej) (ryc. 1a, b).

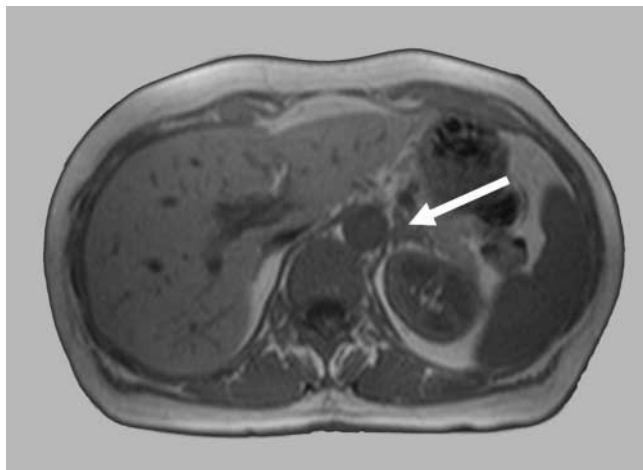
W wywiadach pacjentka podawała występujące w przeszłości napadowe kołatania serca. Była z tego powodu diagnozowana kardiologicznie – wykonano wówczas badanie echokardiograficzne i Holter EKG, których wyniki badań były prawidłowe. Dolegliwości od ponad roku nie występowały. Poza kwasem acetylosalicylowym stosowanym z powodu czerwienicy chora nie zażywała innych leków. W badaniu przedmiotowym poza nieznacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (145/90 mmHg) nie stwierdzono nieprawidłowości.

W trakcie hospitalizacji w Klinice wykonano rezonans magnetyczny jamy brzusznej, z oceną nadnerczy metodą przesunięcia chemicznego. W obrębie nadnercza lewego uwidoczniono guzek o średnicy < 15 mm, o niejednorodnym sygnale, z widocznym znacznym wytlumieniem sygnału w przeciwfazie (ryc. 2). W oparciu o znaczne wytlumienie sygnału opisujący radiolog ocenił obraz MRI jako charakterystyczny dla gruczolaka.

Następnie wykonano badania oceniające czynność hormonalną guza. Stwierdzono: prawidłowe stężenie



Ryc. 1a, b. CT jamy brzusznej przed (a) i po (b) podaniu środka kontrastującego.



Ryc. 2. MRI jamy brzusznej

kortyzolu rano, ale niskie stężenia ACTH i DHEAS, zachowany rytm dobowy wydzielania kortyzolu, prawidłowe stężenie aldosteronu i reniny, prawidłowy wskaźnik ARR, prawidłowe dobowe wydalanie kortyzolu i jego metabolitów z moczem, prawidłowe wydalanie metoksykatecholamin z moczem (zbiórkę moczu przeprowadzono dwukrotnie). W teście z 1 mg deksametazonu stwierdzono brak hamowania kortyzolu (kortyzolemia 4,0 ug/dl). W związku z tym zlecono dwudniowy test hamowania małą dawką deksametazonu (4 x 0,5 mg).

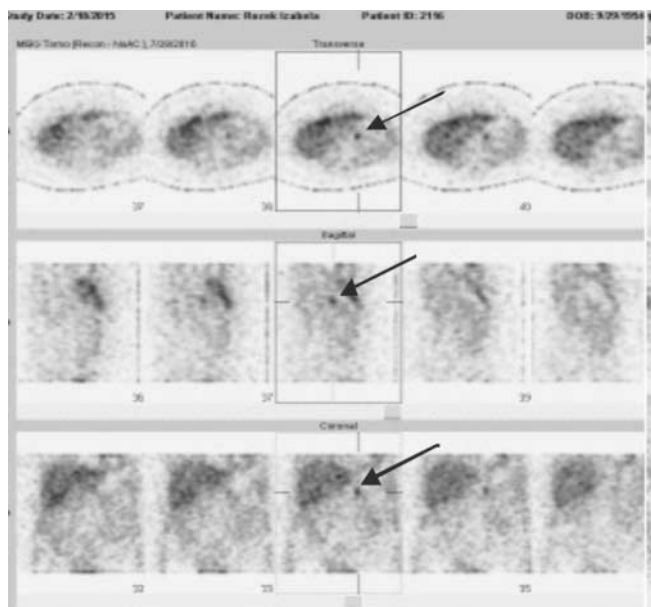
W drugiej dobie testu wystąpił silny ból głowy i pobudzenie psychoruchowe wraz ze zwyżką ciśnienia

tętniczego do 190/110 mmHg. Przerwano podawanie deksametazonu, podano alfa-bloker i powtórzono zbiórkę moczu z oznaczeniem dobowego wydalania metoksykatecholamin, stwierdzając dwukrotnie wyższe niż w poprzednich badaniach ich wydalanie (1169 ug/24 h vs 587 i 644 ug/24 h). Wyniki nieukończonego dwudniowego testu przedstawia tabela 1.

Tab. 1. Wyniki badań hormonalnych – test z deksametazonem 4 x 0,5 mg

	Kortyzol w surowicy	DHEAS w surowicy	Dobowe wydalanie metoksykatecholamin z moczem
Wyjściowo	18,2 ug/dl	12 ng/ml	587 i 644 ug/24 h (2 x)
W drugiej dobie testu z deksa 4 x 0,5 mg – pobranie krwi o 12.00	32 ug/dl	11 ng/ml	1169 ug/24 h

Na podstawie powyższego zdarzenia oraz wyników badań postawiono rozpoznanie guza mieszanego, z utkaniem z kory i rdzenia nadnerczy, przebiegającego z podkliniczną hiperkortyzolemią i nadprodukcją katecholamin. Wykonano scyntyografię z MIBG, stwierdzając wyraźny wychwyty znacznika w rzucie lewego nadnercza (ryc. 3). Chorą skierowano do leczenia zabiegowego – metodą leczenia operacyjnego z wyboru była laparoskopowa lewostronna adrenalektomia z dostępu przezotrzewnowego.



Ryc. 3. Scyntygrafia MIBG

W badaniu histopatologicznym usuniętego nadnercza rozpoznano rozrost guzkowy kory nadnerczy. Ponieważ wynik nie był zgodny z diagnozą postawioną na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych, pacjentkę ponownie przyjęto do Kliniki w celu wykonania badań kontrolnych oraz poszukiwania ewentualnego innego niż zoperowany guz źródła katecholamin. Wykonano dobowe zbiórki moczu z oznaczeniem dobowego wydalania metoksykatecholamin,

powtórzono także scyntyografię MIBG. Dobowe wydalanie metoksykatecholamin z moczem było prawidłowe, a w scyntygrafii nie uwidoczniiono ognisk gromadzenia znacznika. Ponadto stwierdzono prawidłowe stężenie kortyzolu, z zachowanym rytmem dobowym (16,1 ug/dl o 8.00 i 4,1 ug/dl o 2.00) oraz prawidłowe stężenie ACTH (13,3 pg/ml) oraz prawidłowe hamowanie kortyzolemii 1 mg deksametazonu (1,6 mcg/dl). Klinicznie nie obserwowano wyżek ciśnienia tętniczego. Wyniki badań wskazywały więc jednoznacznie na skuteczność leczenia operacyjnego. W związku z tym przeprowadzono powtórny ocenę preparatów histologicznych, wraz z weryfikacją rozpoznania w drugim ośrodku referencyjnym. Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne brzmiało: „Rozrost kory i rdzenia nadnercza”.

U pacjentki prowadzimy aktualnie dalszą diagnostykę – w kierunku zespołu wielogruczowego.

DYSKUSJA

Powyższy przypadek obrazuje trudności w rozpoznaniu guzów zawierających utkanie chromochłonne. Ich fenotyp obrazowy może imitować ubogolipidowe gruczolaki lub raki, a w przypadku guzów mieszanych nawet gruczolaki bogatolipidowe (3, 7-9). Według rekomendacji PTE „silne podejrzenie *pheochromocytoma*” budzą guzy o wyjściowej densyjności w badaniu CT > 30 H.U. Jednak każdy guz o densyjności wyjściowej > 10 H.U. powinien być oceniony dodatkowo w badaniu CT w protokole nadnerczowym (z oceną wyplukiwania kontrastu) albo w badaniu MRI z oceną zawartości lipidów w guzie (badanie w fazie i przeciwfazie) (5). Co zaskakujące, aktualne zalecenia ESE i ENSAT nie opowiadają się jednoznacznie za wykonywaniem CT z oceną wyplukiwania kontrastu, a w „twardych” zaleceniach przy rozszerzaniu diagnostyki obrazowej na pierwszym miejscu wymieniają CT bez kontrastu, a następnie MRI. Dopuszczają też sytuację leczenia zabiegowego bez rozszerzenia diagnostyki radiologicznej (10). W opisanym powyżej przypadku zdecydowaliśmy się na badanie MRI, ponieważ chora w krótkim czasie miała już wykonanych szereg badań z użyciem promieniowania jonizującego. Poza tym niektóre cechy guza w badaniu TK, mimo że nie było przeprowadzone w protokole nadnerczowym, mogły nasuwać podejrzenie guza chromochłonnego. Istnieją bowiem pewne przesłanki badania CT z kontrastem, które nawet przy granicznych wartościach densyjności wyjściowej pozwalają na wytypowanie zmian podejrzanych o *pheochromocytoma*. Są to: znacznie większe wzmocnienie w fazie tętnicznej, densyjność po środku kontrastującym > 100 H.U. oraz heterogenna, niejednorodna struktura (8). W opisanym przypadku zwracało uwagę właśnie bardzo silne wzmocnienie po środku kontrastującym. Po ocenie guza w MRI uznaliśmy, że skoro stwierdzono w nim dużą ilość lipidów, to nie zawiera utkania chromochłonnego. Jednakże niektórzy autorzy podają, że również w *pheochromocytoma* można stwierdzić obecność lipidów (3) (nie wspominają o tym ani zalecenia PTE, ani ESE). Poza tym czujność powinna wzbudzić niejednorodność sygnału w MRI.

Wstępne założenie, że zaobserwowany u chorej guz to gruczolak, zostało uprawdopodobnione po stwierdzeniu podklinicznej hiperkortyzolemii. Przemawiały za nią niskie (zahamowane) stężenia ACTH i DHEAS oraz brak hamowania kortyzolu w teście z 1 mg deksametazonu. W celu potwierdzenia podklinicznej hiperkortyzolemii zaplanowano rozszerzenie testu hamowania deksametazonem na test dwudobowy z małą dawką leku (4 x 0,5 mg). Testy potwierdzające autonomiczne wydzielanie kortyzolu są obecnie zalecane w przypadku, gdy wynik kortyzolemii po 1 mg deksametazonu znajduje się w „szarej strefie”, tj. pomiędzy 1,8 a 5,0 mcg/dl (w omawianym przypadku wynosił on 4 mcg/dl) (10). Najprostszym z nich jest ocena stężenia kortyzolu w krwi i dobowego wydalania kortyzolu z moczem po dwóch dobach stosowania deksametazonu w dawce 4 x 0,5 mg. Badania tego nie należy jednak zlecać przy podejrzeniu *pheochromocytoma*: nawet mała dawka stosowana w dwudobowym teście diagnostycznym stwarza ryzyko wystąpienia przełomu katecholaminowego u chorego z guzem chromochłonnym. Glikokortykoidy pobudzają syntezę katecholamin przez komórki chromatofilne, prawdopodobnie zwiększają też wyrzut katecholamin z guza, a ponadto „uwrażliwiają” naczynia krwionośne na działanie amin presyjnych. Dotychczas nie opisano powikłań zastosowania testu z podanym jednorazowo 1 mg deksametazonu, ale już dawka 2 mg uznana jest za niebezpieczną (11-13). Opisany przez nas przypadek potwierdza realność tego zagrożenia. Z drugiej strony, dzięki „provokacji” wydzielania katecholamin z guza spowodowanej glikokortykoidem postawiono właściwe rozpoznanie i prawidłowo przygotowano pacjentkę do zabiegu.

Hiperplazja rdzenia nadnerczy jest patologią występującą rzadziej niż guzy chromochłonne, najczęściej jako element zespołów wielogruzołowych. Obecnie uznaje się, że hiperplazję należy rozpoznać w przypadkach zmian mniejszych niż jeden centymetr; guzy większe to

pheochromocytoma (14). Opisywano przypadki rozrostu rdzenia dające obraz „pogrubiałych” nadnerczy, a nawet jego obecność w pozornie niezmiennych w badaniach obrazowych nadnerczach (15, 16). W opisanym przypadku średnica guza przekraczała 1 cm, jednak składał się on z przerośniętych i kory, i rdzenia. W takiej sytuacji rozpoznanie mogło być trudne, ponieważ rozrost rdzenia nadnerczy nie daje charakterystycznego obrazu histologicznego i rozpoznaje się go wówczas jedynie na podstawie zaburzonego wskaźnika korowo-rdzeniowego usuniętego narządu (dla zdrowego nadnercza proporcja ta wynosi 10:1 i zmniejsza się w rozroście rdzenia). W dostępnej literaturze znaleźliśmy tylko jeden opis hiperplazji rdzenia nadnerczy współistniejącej z rozrostem ich kory, jednak bez autonomicznego wydzielania kortyzolu (16) – stąd nasza decyzja o przedstawieniu czytelnikom powyższego, nietypowego przypadku.

WNIOSKI

1. Obecność lipidów w guzie nadnercza nie w każdym przypadku wyklucza obecność w nim tkanki chromochłonnej. Niejednorodna struktura w badaniu CT lub IMR oraz silne wzmocnienie po środku kontrastowym w CT wymaga uwzględnienia w diagnostyce różnicowej guza z rdzenia nadnerczy.
2. Rozrost rdzenia nadnerczy może dawać objawy takie same jak guz chromochłonny, szczególnie po zastosowaniu leków pobudzających syntezę i zwiększających efekt działania katecholamin, w tym glikokortykoidów.
3. Nagły wzrost ciśnienia i inne objawy pobudzenia adrenergicznego pojawiające się w trakcie stosowania glikokortykoidów wymagają natychmiastowego odstawienia leku, zastosowania blokady receptorów alfa-adrenergicznych oraz prowadzenia dalszej diagnostyki w kierunku *pheochromocytoma*.

PIŚMIENNICTWO

1. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A et al.: Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 355-361.
2. Young WF Jr: Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 2000; 29: 159-186.
3. Blake MA, Kalra MK, Maher MM et al.: *Pheochromocytoma*: an imaging chameleon. *Radiographics* 2004; 24 (suppl. 1): 87-99.
4. Hanna NN, Kenady DE: *Pheochromocytoma*. [In:] Holzheimer RG, Mannick JA (eds.): *Surgical treatment: evidence-based and problem-oriented*. Zuckschwerdt, Munich 2001; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7002/>.
5. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K et al.: Przypadkowo wykryty guz nadnercza (incydentaloma) u dorosłych – zasady postępowania rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 234-258.
6. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E 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: 951-960.
7. Leung K, Stamm M, Raja A, Low G: *Pheochromocytoma*: The range of appearances on Ultrasound, CT, MRI and Functional Imaging. *Am J Roentgenol* 2013; 200: 370-378.
8. Northcutt BG, Raman SP, Long C et al.: MDCT of adrenal masses: Can dual-phase enhancement patterns be used to differentiate adenoma and pheochromocytoma? *Am J Roentgenol* 2013; 201: 834-839.
9. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW et al.: Low-density *pheochromocytoma* on CT: a mimicker of adrenal adenoma. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1663-1668.
10. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al.: Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1-G34.
11. Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L et al.: *Pheochromocytoma* crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(3): 423-429.
12. Rashid-Farokhi F, Cheraghvandi A, Masjedi MR: *Pheochromocytoma* crisis due to glucocorticoid administration: a case report and review of the literature. *Arch Iranian Med* 2009; 12(2): 190-194.
13. Dagget P, Frank S: Steroid responsiveness on *pheochromocytoma*. *BMJ* 1977; 7: 1-84.
14. Korpershoek E, Petri BJ, Post E et al.: Adrenal medullary hyperplasia is a precursor lesion for *pheochromocytoma* in MEN2 syndrome. *Neoplasia* 2014; 16(10): 868-873.
15. Yang L, Gao L, Lv X et al.: Diagnosis and treatment of adrenal medullary hyperplasia: experience from 12 cases. *Int J Endocrinol* 2014; Article ID 752410; <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/752410/cta/>.
16. Grogan RH, Pacak K, Pasche L et al.: Bilateral adrenal medullary hyperplasia associated with an SDHB mutation. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 200-202.